



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**POTENCIAL DE LOS PSICODÉLICOS COMO
NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS**

**POTENTIAL OF PSYCHEDELICS AS NOVEL
ANTIDEPRESSANT DRUGS**

Autor/a: Dña. Gloria Lorenzo Chapatte

Director/es: Dña. Fuencisla Pilar Cuéllar

Santander, Junio 2021

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	3
1. Introducción	4
2. Objetivos	5
3. Metodología.....	5
4. Definición de MDD	5
5. La neurobiología de la depresión.....	6
5.1. Teoría Monoaminérgica	8
5.2. El eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA) en la depresión	10
5.3. La depresión y el proceso inflamatorio.....	12
5.4. La neurogénesis y neuroplasticidad en la depresión	14
5.5. Conclusión de la neurobiología de la depresión.....	16
6. Los tratamientos actuales y sus limitaciones	17
7. Los psicodélicos como nuevos fármacos antidepresivos.....	20
7.1. Tipos de sustancias alucinógenas con potencial antidepresivo	21
7.1.1. Dietilamida de ácido lisérgico o LSD.....	23
7.1.2. Psilocibina.....	24
7.1.3. Ayahuasca	25
7.2. Mecanismo de acción de los psicodélicos.....	26
7.2.1. Dietilamida de ácido lisérgico o LSD.....	28
7.2.2. Psilocibina.....	29
7.2.3. Ayahuasca	30
7.2.4. Resumen de los mecanismos de acción de los psicodélicos.....	31
7.3. Estudios del efecto antidepresivo: estudios clínicos y preclínicos.....	32
7.4. Efectos adversos.....	39
8. El futuro de estos fármacos.....	40
9. Conclusions	42
10. Bibliografía.....	44
11. Agradecimientos	50

RESUMEN:

El trastorno depresivo mayor (MDD) es un trastorno del estado de ánimo que afecta a más de 300 millones de personas en el mundo y que está fuertemente asociado al suicidio. Gracias a la investigación sobre los mecanismos biológicos responsables de esta patología se han desarrollado una serie de fármacos antidepresivos que, con el tiempo, han demostrado tener una eficacia parcial o limitada. Este problema ha generado una necesidad creciente de encontrar nuevas alternativas farmacológicas para combinarlas con las terapias psicológicas y así frenar el aumento del número de casos, entre los que destacan aquellos que no han respondido a las terapias actuales. Una de las alternativas que se están barajando actualmente es el uso de psicodélicos que, a pesar de sus notables efectos psicotrópicos, han demostrado tener una respuesta psicológica positiva en aquellas personas que lo han consumido. Sustancias como la psilocibina, el LSD o la ayahuasca han resurgido y han generado un gran interés científico-sanitario desde hace tiempo por sus efectos positivos, los cuales se están investigando actualmente mediante ensayos clínicos protocolizados para determinar si son beneficiosos, rentables y no perjudiciales en el uso clínico rutinario.

Palabras clave: depresión, antidepresivos, psicodélicos, psilocibina, ayahuasca, LSD.

ABSTRACT:

Major depressive disorder (MDD) is a mood disorder that affects more than 300 million people worldwide and is strongly associated with suicide. Research into the biological mechanisms of this pathology has led to the development of different antidepressant drugs which have been shown to have partial or limited efficacy over time. This problem has generated a growing need to find new pharmacological alternatives to combine with psychological therapies in order to stop the increase of cases, including non-responder patients to current therapies. One of the alternatives considered in the last few years are the psychedelic drugs which, despite their remarkable psychotropic effects, have shown a positive psychological response in those who have used them. Substances such as psilocybin, LSD or ayahuasca have made a comeback and have generated great scientific and healthcare interest due to their positive effects, which are currently being investigated through protocolized clinical trials to determine whether they are beneficial, cost-effective and not harmful in routine clinical use.

Key words: depression, antidepressants, psychedelics, psilocybin, ayahuasca, LSD.

1. INTRODUCCIÓN:

La depresión es un trastorno mental heterogéneo frecuente que afecta a más de 300 millones de personas en el mundo. De hecho, es la principal causa mundial de discapacidad y contribuye de forma muy importante a la carga mundial general de morbilidad. Este trastorno tiene mayor prevalencia en mujeres y contribuye de manera importante a la tasa de suicidios. Aproximadamente cada año se suicidan 800.000 personas y durante la pandemia del COVID-19 ha habido un repunte importante de este número según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Villas Boas et al., 2019; World Health Organization, 2021).

La depresión representa el 10% de la carga total de enfermedades no mortales y es la responsable de más años perdidos por discapacidad que cualquier otra enfermedad (Smith, 2014). Puede convertirse en un problema de salud serio, especialmente cuando es de larga duración y de intensidad moderada-grave. Es capaz de generar un gran sufrimiento y alterar las actividades laborales, escolares y sociofamiliares (revisado en Pérez-Caballero et al., 2019; World Health Organization, 2021).

Además, el trastorno depresivo mayor o MDD es una de las enfermedades psiquiátricas más frecuentes en Atención Primaria. Es un trastorno grave e incapacitante que afecta alrededor del 4,7% de la población mundial y se considera una enfermedad episódica recurrente porque estos pacientes suelen sufrir varias crisis a lo largo de su vida. El MDD tiene un gran impacto a nivel funcional y estructural en el cerebro humano, ya que es capaz de ejercer cambios a nivel de las redes neuronales y de la plasticidad del cerebro (Armijo et al., 2013).

Los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la depresión siguen siendo insuficientes o pobres, pero hoy en día existe una gran variedad de tratamientos farmacológicos y terapias para tratarla. Sin embargo, más de la mitad de los afectados en todo el mundo, incluso más del 90% en muchos países, no pueden recibirlos o no se lo pueden permitir. No obstante, dichos tratamientos no reducen de forma eficaz o suficiente la morbilidad y la mortalidad asociadas. De hecho, hasta un 50% de los pacientes de MDD tratados con antidepresivos clásicos no logran una remisión completa (Thase et al., 2010) (revisado en Pérez-Caballero et al., 2019; Villas Boas et al., 2019; World Health Organization, 2021).

También hay que destacar que existe una gran falta de recursos y de personal sanitario capacitado para este tipo de trastornos. Además, existe una estigmatización con respecto a los trastornos mentales y a veces la evaluación clínica es inexacta (World Health Organization, 2021).

La OMS llegó a predecir que la depresión sería la segunda enfermedad más grave del mundo en 2020 y que se convertiría en uno de los problemas prioritarios y una de las condiciones prioritarias del Programa de Salud Mental de la OMS (Pérez-Caballero et al., 2019).

Por todo esto los trastornos depresivos se deberían considerar como una prioridad en los programas de salud pública, para aplicar intervenciones eficaces que reduzcan esta carga (Ferrari et al., 2013) (revisado en Pérez-Caballero et al., 2019; World Health Organization, 2021).

2. OBJETIVOS:

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de toda la información referente a los psicodélicos para determinar su potencial utilidad como nuevos tratamientos antidepresivos. La investigación también se centrará en describir los principales mecanismos biológicos del trastorno depresivo mayor o MDD y las limitaciones de los fármacos actuales para comprobar si los psicodélicos son capaces de solventar la problemática actual del tratamiento antidepresivo.

3. METODOLOGÍA:

La metodología utilizada se basa en la búsqueda exhaustiva de bibliografía relacionada con los psicodélicos y el trastorno depresivo mayor o MDD para su posterior análisis, comparación y síntesis de los contenidos de estos trabajos. Esta búsqueda se realizó a través de diferentes fuentes de información, incluyendo páginas web de organismos oficiales como la OMS o sobre el curso actual de ensayos clínicos, enciclopedias virtuales y libros y revistas científicas. Las principales plataformas de búsqueda utilizadas fueron PubMed, Elsevier, Scielo y ClinicalTrial.gov.

4. DEFINICIÓN DE MDD:

El trastorno de depresión mayor o MDD, como su nombre indica, es un trastorno o una alteración del estado de ánimo que está incluido en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5). En dicho manual se indica que para diagnosticar a una persona de MDD es necesario que estén presentes cinco o más de los siguientes síntomas durante un periodo mínimo de dos semanas (MedlinePlus, 2021a; World Health Organization, 2021):

- Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día y casi todos los días.
- Disminución significativa del interés o de la capacidad para experimentar placer la mayor parte del día y casi todos los días.
- Pérdida de peso importante sin una causa justificada o aumento de este; disminución o aumento del apetito casi todos los días.
- Trastornos del sueño (insomnio o hipersomnia) casi todos los días.
- Agitación o enlentecimiento psicomotor casi todos los días.
- Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
- Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos casi todos los días.
- Dificultad para la concentración o la capacidad de pensar o para tomar decisiones casi todos los días.
- Pensamientos recurrentes de muerte o autolíticos.

Es importante que al menos el estado de ánimo deprimido o la disminución del interés (anhedonia) estén incluidos dentro de esos cinco síntomas para diagnosticar el MDD. Además, la repercusión de estos síntomas genera un malestar significativo o altera el entorno social o laboral de la persona afectada.

Es necesario que el episodio no se atribuya a efectos farmacológicos de una sustancia o efectos fisiológicos de otra afección médica y no se explique mejor por otro trastorno como la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno delirante, etc (American Psychiatric Association, 2014; Maletic et al., 2007; Pérez-Caballero et al., 2019; Villas Boas et al., 2019).

5. LA NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN:

La fisiopatología o la neurobiología de la depresión aún no ha sido aclarada completamente a pesar de los años de investigación empleados en ella. Sin embargo, se han descubierto varios mecanismos o procesos alterados implicados en su desarrollo: alteración del sistema serotoninérgico (5-HT), noradrenérgico (NA), dopaminérgico (DA) y glutamatérgico, la inflamación, la hiperactividad del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA), cambios vasculares y alteración de la neurogénesis y neuroplasticidad. Es decir, parece ser que la depresión es como una matriz interactiva de mecanismos fisiopatológicos que se relacionan entre sí (Dean y Keshavan, 2017; Maletic et al., 2007).

Por otro lado, hay varias estructuras anatómicas de la corteza prefrontal y del sistema límbico del cerebro que están implicadas en el procesamiento y regulación de las emociones y los sistemas de gratificación y recompensa (Armijo et al., 2013; Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017; García-Porrero Pérez y Hurlé González, 2015; Maletic et al., 2007):

- **Corteza Prefrontal Ventromedial (CPFvm):** es un importante centro de “disparo” de emociones asociado al sistema límbico. Está implicada en las emociones, las motivaciones y todos aquellos aspectos de la conducta relacionados con la obtención del placer o castigo y con la adaptación a la vida social. Responde a estímulos emocionalmente competentes de naturaleza social, principalmente de culpa o vergüenza, realizando valoraciones o juicios sobre el contexto en que suceden y las consecuencias que una acción determinada conllevaría para el individuo.
- **Corteza Orbitofrontal (COF):** es una región cerebral relacionada con el procesamiento cognitivo de la toma de decisiones y que regula la planificación conductual asociada a la sensibilidad a la recompensa y el castigo.
- **Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPFdl):** está implicada en la planificación de la conducta y la elaboración de estrategias frente a una acción futura, es decir, en el juicio y razonamiento. Además, es esencial para la memoria de trabajo e influye en los pensamientos y deseos de los otros para actuar en consecuencia (inteligencia emocional).
- **Corteza Cingulada Anterior (CCA):** desempeña un papel especial en el desencadenamiento de la emoción y el placer.
- **Amígdala:** es una estructura fundamental para la emoción, ya que es un centro integrador entre las percepciones que acompañan a la emoción

(sentimientos) y las conductas (motoras y vegetativas) que la expresan. Tiene especial importancia en reacciones emocionales de miedo, ansiedad, agresión y cólera y está implicada en la atención a acontecimientos visuales, el aprendizaje asociativo de la respuesta emocional. Además, participa en el control de las motivaciones básicas como el impulso del hambre o la actividad sexual.

- **Hipocampo:** es una estructura importante para la memoria explícita o declarativa, lo que permite aprender datos nuevos y retenerlos por un tiempo, y para la memoria de orientación espacial. Además, también parece participar en el proceso de atención y mantenimiento del estado de alerta.
- **Hipotálamo:** se trata del “ejecutor maestro” de los estados emocionales, ya que es una estructura importante que actúa sobre el medio interno y coordina la respuesta periférica de las emociones.

Todo este conjunto de estructuras neuroanatómicas está interconectado recíprocamente mediante circuitos neuronales. Las áreas límbicas, como la amígdala, el hipocampo, los ganglios basales y el núcleo accumbens median la emoción bruta y no procesada, mientras que las áreas del córtex prefrontal (CPF) y la CCA median el procesamiento cognitivo de las emociones y la inhibición descendente del sistema límbico (Mayberg, 2003). Por lo tanto, cuando una emoción de elevada intensidad es procesada en el sistema límbico, el córtex cerebral se encarga de inhibir la actividad límbica excesiva para que dicha emoción sea tolerable. Sin embargo, en la depresión hay una disrupción en estos circuitos neuronales (revisado en Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017).

La depresión puede estar causada por un fenómeno ascendente, en el que la hiperactividad crónica de los centros límbicos y del tronco encefálico supera a la capacidad de la corteza cerebral, o por un mecanismo descendente en el que la hipoactividad en el córtex impide la necesaria inhibición de la actividad límbica normal (Mayberg, 2003) (revisado en Dean y Keshavan, 2017).

Muchos **estudios de neuroimagen** en pacientes con depresión han apoyado esta teoría en la que existen alteraciones funcionales de los circuitos neuronales, los cuales están encargados en la regulación de las emociones y los sistemas de gratificación y recompensa. Han determinado que en el MDD las regiones más comúnmente afectadas son la CPF, la CCA y el lóbulo temporal (Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019):

- Hipofunción en la CPF, la CCA y el hipocampo. De hecho, se ha descrito la reducción de volumen de estas estructuras en los pacientes con depresión (Armijo et al., 2013).
- Hiperfunción en la amígdala y el tálamo. La amígdala, de hecho, es la única región del cerebro donde las anomalías encontradas en los resultados de neuroimagen se correlacionaron con la gravedad de la depresión evaluada por la Escala de Hamilton (Drevets, 1999) (revisado en Ferrari y Villa, 2017).

Por lo tanto, las alteraciones encontradas en estudios de neuroimagen en pacientes con MDD en general han corroborado las hipótesis relativas a los circuitos neuronales que subyacen a la depresión que se explicarán a

continuación. Además, se investigó la neuroquímica de algunos de esos circuitos a través de las acciones que ejercen los fármacos antidepresivos, cuya eficacia fue hallada por azar, debido a la carencia de buenos modelos animales para el estudio de la depresión humana (Armijo et al., 2013; Ferrari y Villa, 2017).

5.1. Teoría Monoaminérgica:

La teoría monoaminérgica de la depresión postula que la depresión está causada por la disminución de los niveles de monoaminas en el organismo, particularmente de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), la noradrenalina (NA) y la dopamina (DA). De hecho, esta hipótesis fue apoyada por el aumento de la concentración de monoaminas que producían los fármacos antidepresivos, como los antidepresivos tricíclicos (ATC) o los inhibidores de la monoamino oxidasa (iMAO), cuya eficacia fue hallada por azar. Además, los hallazgos de productos de degradación de estas monoaminas, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y la 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), en el líquido cefalorraquídeo (LCR) también apoyaron esta hipótesis (Armijo et al., 2013; Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017; Pérez-Caballero et al., 2019; Villas Boas et al., 2019).

Por otro lado, estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes con depresión demostraron que había un aumento de la concentración de la enzima monoamino oxidasa (MAO) (Meyer et al., 2006), la cual se encarga de catalizar la oxidación de las monoaminas antes mencionadas (revisado en Ferrari y Villa, 2017; Maletic et al., 2007; Villas Boas et al., 2019).

A partir de todos estos hallazgos se decidió estudiar más a fondo el papel de las monoaminas en la depresión, principalmente de la NA y 5-HT. En un estudio realizado por Miller y sus colaboradores (Miller et al., 1996) se demostró que los sujetos sanos con disminución de NA y 5-HT no presentaban síntomas depresivos, pero aquellos que habían remitido con ayuda de los antidepresivos eran más vulnerables a sufrir una recaída por una depleción de estas monoaminas. Asimismo, en un metaanálisis realizado por Ruhé y colaboradores (Ruhé et al., 2007) también se encontraron resultados similares indicando que existe una correlación entre la disminución de monoaminas y la alteración del estado de ánimo tanto en pacientes con antecedentes familiares de MDD como en pacientes que habían remitido con los fármacos. Todos estos datos indican que tanto la NA como la 5-HT están relacionadas con el desarrollo y mantenimiento de la respuesta antidepresiva, pero no pueden explicar por sí solas la fisiopatología de la depresión o el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos. Además, esta conclusión se ve respaldada por la necesidad del tratamiento durante varias semanas para que se produzca la acción terapéutica de los antidepresivos, a pesar de que los niveles de monoaminas aumentan rápidamente en cuestión de minutos (revisado en Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

La continua activación de los receptores presinápticos y postsinápticos de 5-HT y NA en el cerebro durante el tratamiento antidepresivo genera una serie de cambios importantes necesarios para observar el inicio de su acción terapéutica. En los receptores de NA provocan una disminución en el número y una desensibilización en la capacidad de respuesta de estos, mientras que en los receptores 5-HT se produce una desensibilización de los receptores presinápticos y una hipersensibilización de los receptores postsinápticos (Castro

et al., 2003). Solo la administración a largo plazo de varios tipos de antidepresivos disminuye los sitios de unión de los receptores β -adrenérgicos (β AR) en algunas regiones del sistema límbico, como el hipocampo, y en la corteza cerebral. Además, la capacidad de los β AR para estimular la formación de AMPc disminuye de manera similar en estas regiones. Por otro lado, los receptores α 2-adrenérgicos, que suelen ser presinápticos, modulan la liberación de NA por retroalimentación negativa. Es decir, en pacientes con depresión, la hipersensibilidad de estos receptores es congruente con una secreción reducida de NA (Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

Se postuló una hipótesis sobre la sensibilización del receptor postsináptico 5-HT_{1A} que decía que los tratamientos antidepresivos a largo plazo incrementan la función de estos receptores en el hipocampo (Blümler and de Montigny, 1994; Castro et al., 2003). Los mecanismos para el desarrollo de dicha sensibilización son el aumento de la sensibilidad de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} o la desensibilización de los autorreceptores 5-HT_{1A} en el núcleo dorsal del rafe (DRN), ya que la activación de estos autorreceptores disminuye la frecuencia de disparo de las neuronas de los núcleos del rafe, lo que provoca una reducción de la liberación de 5-HT a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. Sin embargo, esta hipótesis no explica que la utilización de agonistas de los receptores 5-HT_{1A} carezca de efectos antidepresivos claramente efectivos, y que el aumento de la neurotransmisión a través del receptor 5-HT_{1A} sea necesaria pero no suficiente como para tener un efecto antidepresivo eficaz (Duman et al., 1997). Estudios de neuroimagen confirman la importancia de los receptores 5-HT_{1A} en depresión, ya que se aprecia una reducción de la funcionalidad de estos receptores en pacientes con MDD (revisado en Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

Los receptores presinápticos 5-HT_{1B} regulan la liberación de 5-HT mediante retroalimentación negativa. La densidad de estos receptores es determinante para la reactividad al estrés y, por lo tanto, representa una diana farmacológica prometedora para el desarrollo de nuevas terapias antidepresivas. Estudios *post-mortem* han demostrado que los niveles de p11, una proteína que contribuye significativamente a la eficacia de la señalización del receptor 5-HT_{1B}, está reducida en el cerebro de los pacientes con depresión (Svenningsson et al., 2006) (revisado en Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

Además, es importante destacar la función del receptor de serotonina 5-HT_{2A}, ya que da lugar a la formación de los segundos mensajeros intracelulares inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG), los cuales tienen implicación en los efectos antidepresivos de algunos fármacos a destacar como el alucinógeno psicocibina (Carthart-Harris et al., 2016) (revisado en Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

En general, se puede decir que las desregulaciones y desensibilizaciones receptoriales observadas son procesos secundarios a la elevación continua de los niveles de monoaminas tras el tratamiento antidepresivo a largo plazo y que indican la activación prolongada de los receptores. De hecho, el contenido tisular cerebral de estos receptores está disminuido, pero no eliminado por completo, lo que permite la posibilidad de que un número suficiente de receptores pueda responder a los niveles elevados de NA y 5-HT. Por lo tanto, los tratamientos

antidepresivos a largo plazo pueden producir la activación sostenida de las cascadas de transducción de señales intracelulares, y dichos factores intracelulares pueden representar potenciales dianas comunes para muchos tipos diferentes de tratamientos antidepresivos (Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

Por otro lado, la NA también participa en la regulación del estado de ánimo, ya que los fármacos que inhiben la recaptación de NA, como la duloxetina o la amitriptilina, y los que aumentan su liberación, como la mirtazapina, han demostrado ser fármacos antidepresivos eficaces. Además, se cree que el estrés crónico altera el sistema noradrenérgico, que a su vez está relacionado con el sistema neuroendocrino e inmunológico. De hecho, el estrés estimula la producción y secreción de NA gracias a la activación del eje HPA. Un alto nivel de cortisol y NA aumenta consecuentemente el impulso simpático y la liberación de citoquinas, que han demostrado tener un efecto recíproco en el eje HPA, así como efectos neurotóxicos (Dean y Keshavan, 2017).

Por último, la vía mesolímbica, que está formada por neuronas dopaminérgicas (DA), media la vía de la recompensa y la motivación. Algunos síntomas neurovegetativos de la depresión, como la anhedonia y la falta de motivación, están relacionados con el mal funcionamiento del sistema de recompensa. Además, existen agentes antidepresivos como el bupropion que aumentan los niveles de DA en la regulación del estado de ánimo (Watt y Panksepp, 2009) (revisado en Dean y Keshavan, 2017).

5.2. *El eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA) en la depresión:*

El estrés y la depresión a menudo están relacionadas, pues hoy en día se plantea como un evento o una experiencia que amenaza la capacidad del individuo para adaptarse y afrontar nuevas situaciones. Este evento o experiencia es capaz de desencadenar episodios depresivos en aquellos pacientes predispuestos a la depresión, e incluso en la infancia pueden convertirse en un factor de riesgo para sufrir episodios de depresión en una etapa posterior de la vida (Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

Un factor estresante provoca una respuesta en el organismo que implica la secreción de una serie de hormonas (glucocorticoides, catecolaminas, hormona del crecimiento y prolactina) y otros mediadores celulares que promueven la adaptación cuando la respuesta estresante se activa y se desactiva eficazmente. Sin embargo, también pueden dar lugar a procesos fisiopatológicos cuando esta respuesta estresante está desregulada o se activa continuamente en exceso. Estudios realizados en modelos animales han demostrado que un estrés crónico leve induce la aparición de comportamientos anormales similares a los síntomas depresivos en el ser humano (Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

El estrés es percibido por la corteza cerebral y esa señal se transmite hacia el hipotálamo, desencadenando así toda la cascada activadora del eje HPA. Esta activación está regulada por las hormonas responsables de liberar la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que son la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la vasopresina (AVP). Finalmente, la ACTH activa la secreción de

glucocorticoides en la corteza suprarrenal y estos se unen a sus respectivos receptores, los cuales están localizados en el propio eje HPA para ejercer un control de la liberación de CRH, AVP y ACTH (revisado en Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

Los glucocorticoides desempeñan un papel importante en la regulación del metabolismo energético; la homeostasis relacionada con el estrés; la función cardiovascular y las respuestas neuroendocrinas, inmunes e inflamatorias. Es decir, son unas hormonas esteroideas cruciales para la supervivencia de los mamíferos. Además, también actúan a nivel central regulando la supervivencia neuronal, la neurogénesis, el tamaño del hipocampo, la formación de nuevos recuerdos y la evaluación emocional. Actúan en el cerebro a través de dos tipos de receptores, los receptores de mineralocorticoides (MR) y los receptores de glucocorticoides (GR). Estos últimos son los implicados en el estado de ánimo. De hecho, un estudio en ratas determinó que en condiciones basales los niveles de glucocorticoides eran bajos, mientras que aquellas ratas sometidas a un ambiente estresante tenían unos niveles mucho más elevados que actuaban a través de los GR. Por lo tanto, lo que sucede realmente en condiciones de estrés crónico es una desensibilización de ambos tipos de receptores, pero principalmente de los GR, provocando finalmente una depleción de estos (Maletic et al., 2007; Villas Boas et al., 2019).

Varios estudios han sugerido que la hipofunción de los GR debida a la disminución de la sensibilidad a los glucocorticoides es esencial para la desregulación del eje HPA. Esta reducción de la sensibilidad se conoce como “resistencia a los glucocorticoides” y se ha descrito en pacientes con MDD. De hecho, el tratamiento antidepresivo eficaz y la normalización del eje HPA han ayudado a comprender mejor el mecanismo fisiopatológico y a establecer el concepto de “resistencia a los glucocorticoides” (Villas Boas et al., 2019).

Por lo tanto, en las últimas décadas se ha descubierto que en pacientes con depresión existe una alteración del eje HPA relacionado con una hiperactivación de la respuesta al estrés. Las anomalías halladas fueron (Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019):

- Hipersecreción de CRH en el LCR y áreas del sistema límbico.
- Deterioro de la retroalimentación negativa del eje HPA. En al menos la mitad de los pacientes con MDD no hay una supresión de cortisol cuando se les administra dexametasona.
- Aumento de los niveles de cortisol en saliva, plasma y orina.
- Aumento del tamaño y actividad de la pituitaria y de las glándulas suprarrenales.

Las consecuencias de esta hiperactivación del eje HPA son la desensibilización de los GR, la disminución o ausencia de una retroalimentación negativa y una activación continua de la hormona del estrés después de un evento estresante (Villas Boas et al., 2019).

Las áreas mayoritariamente afectadas son la CPFvm, el hipocampo y la amígdala. El estrés crónico disminuye la función de la CPFvm debido a la disminución de la arborización dendrítica de las neuronas piramidales y el

aumento de la liberación de GABA por parte de las interneuronas, lo que provoca un procesamiento inadecuado de los estímulos emocionales negativos. Por otra parte, en el hipocampo la concentración elevada de cortisol provoca una atrofia de esta estructura y deteriora la capacidad de adaptación y el aprendizaje (Cerqueira et al., 2005; Dean y Keshavan, 2017).

Además de los cambios celulares mencionados, los niveles elevados de cortisol también alteran las conexiones funcionales del cerebro que se ocupan del procesamiento de las emociones y la adaptación. El estrés crónico disminuye la potenciación a largo plazo en las proyecciones de la amígdala basolateral a la CPFvm y aumenta la excitabilidad de la amígdala, lo que da lugar a una mayor reactividad al estrés y una disminución del procesamiento cognitivo. Los glucocorticoides provocan cambios sinápticos y alteraciones en los circuitos emocionales-cognitivos capaces de alterar el aprendizaje contextual adaptativo y la exploración. Es decir, cuando se interpreta erróneamente el entorno externo como peligroso, esta alteración en el aprendizaje adaptativo puede llevar a que una persona manifieste un desinterés por el mundo exterior y unos síntomas depresivos (Dean y Keshavan, 2017; Duvarci y Paré, 2007).

En pacientes vulnerables que están predispuestos a una respuesta negativa al estrés, la repetición de los factores estresantes puede hacer que esa vulnerabilidad preexistente se manifieste. Esta predisposición genética no es suficiente para causar la depresión por sí misma, sino que es necesario la existencia de factores estresantes en el ambiente (Dean y Keshavan, 2017).

Asimismo, el estrés en las primeras etapas de la vida tiene un efecto duradero en el eje HPA, causando una sensibilidad biológicamente determinada a factores estresantes futuros, así como factores psicopatológicos que predisponen a la depresión. En estudios recientes se ha demostrado que el estrés psicológico puede provocar cambios en el neurodesarrollo de los circuitos de procesamiento afectivo, creando una predisposición biológica a la depresión en etapas posteriores de la vida (Dean y Keshavan, 2017).

Por último, en los últimos años se ha descubierto que hay una relación entre la hiperactividad del eje HPA y los procesos inflamatorios en el MDD, aunque los mecanismos celulares y moleculares responsables de esto siguen siendo desconocidos. Sin embargo, esto parece paradójico, pues se sabe que altos niveles de cortisol en el organismo tienen efectos antiinflamatorios (Maletic et al., 2007; Villas Boas et al., 2019).

5.3. La depresión y el proceso inflamatorio:

Ya en los años 90 empezaron a aparecer las primeras publicaciones sobre la inflamación y la activación de monocitos y linfocitos T en la depresión (Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

En la clínica, los pacientes con MDD muestran evidencias de una respuesta inflamatoria alterada, incluyendo una mayor expresión de citoquinas proinflamatorias y sus receptores y niveles elevados de proteínas de fase aguda, quimiocinas y moléculas de adhesión en sangre periférica y LCR. Se han determinado concentraciones elevadas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas 1, 2 y 6 (IL-1, IL-2, IL-6) en sangre periférica y LCR, mientras

que la proteína C reactiva (PCR) y la prostaglandina E2 (PGE2) sólo en la sangre periférica de los pacientes deprimidos (Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

Asimismo, se observó que la administración de citoquinas, como el interferón alfa (IFN- α), y de inductores de citoquinas, como los liposacáridos y la vacuna contra la fiebre tifoidea, provocaba cambios en el comportamiento similares a los observados en pacientes deprimidos. También se observó que aquellos pacientes que recibían el tratamiento con IFN- α para la hepatitis C padecían una depresión cognitiva debido al aumento de IL-2, IL-6 y TNF- α . Por lo tanto, la administración de estas sustancias en el cuerpo humano puede provocar una alteración de los neurocircuitos relevantes para el estado de ánimo, incluidos los ganglios basales y la CCA, y aquellas regiones cerebrales encargadas de los comportamientos relacionados con la actividad motora, la motivación, la ansiedad y el estado de alerta. Esto explicaría alguno de los síntomas más característicos de este trastorno del estado de ánimo (Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

Por otro lado, los pacientes con depresión parecen tener una mayor tasa de trastornos autoinmunes y viceversa, es decir, una mayor tasa de depresión en aquellos pacientes que conviven con enfermedades inflamatorias. Además, los antiinflamatorios se han utilizado con éxito en combinación con los fármacos antidepresivos (Dean y Keshavan, 2017).

Los mecanismos moleculares por los que las citoquinas pueden estar influyendo en el comportamiento son múltiples. Se ha descrito un posible papel en el metabolismo de las monoaminas NA, 5-HT y DA y en las funciones neuroendocrinas relacionadas con el desplazamiento de la curva de cortisol y la elevación de sus concentraciones nocturnas. Por lo tanto, esto sugiere la existencia de un vínculo entre el eje HPA, anteriormente comentado, y la activación del inflamosoma. De hecho, varios estudios en roedores han demostrado también que el estrés disminuye los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el LCR, lo que a su vez disminuye la neurogénesis y que está relacionada en parte con la inducción de las citoquinas del sistema inmune innato (Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

Otra prueba importante que demuestra la relación entre la depresión y la inflamación es que los fármacos antidepresivos y los estabilizadores del estado de ánimo son capaces de inhibir respuestas inmunitarias e inducir cambios en los linfocitos Th2. Es cierto que no existe mucha literatura con respecto al papel de la capacidad de la respuesta inmune adaptativa, pero en algunos estudios previos se ha demostrado que existe una disminución significativa de la proliferación de células mononucleares en sangre periférica en pacientes con MDD grave (Miller et al., 2009; Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

Por lo tanto, con todos estos datos se ha llegado a un consenso de que existe una disminución estadísticamente significativa de la respuesta de las células T, tanto en individuos estresados como deprimidos. No obstante, los mecanismos responsables de la alteración de las células T en el desarrollo del síndrome depresivo todavía no están completamente establecidos. Una hipótesis sobre

esto es que los pacientes con depresión parecen tener una mayor tasa de apoptosis de los linfocitos T que aquellos pacientes sin trastornos del estado de ánimo según estudios utilizando citometría de flujo. Esto puede deberse a tres posibles razones (Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019):

- La depleción de triptófano, el cual es un estímulo proliferativo esencial de las células T efectoras.
- Los glucocorticoides que inducen la apoptosis de células del sistema inmune.
- Las citoquinas inflamatorias.

Por otra parte, la inflamación también tiene un papel importante a nivel vascular y parece estar relacionado con estados de depresión en etapas de la vida tardías. Esta depresión está asociada a una disfunción cognitiva y a una mayor intensidad en la materia blanca cerebral en imágenes obtenidas en estudios de resonancia magnética nuclear (RMN), lo que indica que hay daños isquémicos en esas regiones. En consecuencia, se cree que esos daños isquémicos son los responsables de las alteraciones en los neurocircuitos relacionados con la cognición y el estado de ánimo (Dean y Keshavan, 2017).

Finalmente, estas observaciones sugieren que existe una actividad inmunológica aumentada en la cual las citoquinas inducen cambios significativos en el desarrollo del MDD y, por tanto, que el sistema inmunitario desempeña un papel importante en los trastornos depresivos.

5.4. La neurogénesis y neuroplasticidad en la depresión:

Desde un principio se creía que el cerebro era una estructura estática en la cual la información eléctrica y química se procesaba a través de unos circuitos neuronales fijos. Sin embargo, los estudios realizados en los últimos años han demostrado que el cerebro posee una notable plasticidad, capaz de modificar y reorganizar a lo largo de la vida los circuitos neuronales en función de los estímulos externos y/o internos. Esto es lo que se conoce como neuroplasticidad (Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

Uno de los factores moleculares necesarios para una neuroplasticidad cerebral fisiológica es el BDNF, neurotrofina que favorece la supervivencia neuronal y fomenta el crecimiento y diferenciación de nuevas neuronas y sus sinapsis. No obstante, existen otras neurotrofinas importantes para este proceso, como el factor de crecimiento nervioso (NGF) y la neurotrofina 3. Por lo tanto, este conjunto de factores neurotróficos actúa tanto en aquellos cerebros en fase de desarrollo y maduración neuronal como en los cerebros adultos que ya se considerarían formados. La expresión de estos factores está regulada por varios estímulos, como son el estrés y los fármacos psicotrópicos (Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017; Maletic et al., 2007; Villas Boas et al., 2019).

Hay estudios que sugieren que el BDNF está especialmente relacionado con el estrés, la reducción en neurogénesis y la atrofia del hipocampo en los episodios de depresión. De hecho, en pacientes diagnosticados de MDD se han detectado niveles séricos muy reducidos de este factor neurotrófico, provocando así un impacto negativo en los procesos estructurales y funcionales dentro del

sistema límbico, principalmente en el hipocampo (Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017; Maletic et al., 2007).

Los episodios de estrés intenso son capaces de disminuir la expresión de BDNF en el giro dentado y las capas de células piramidales CA1 y CA3 del hipocampo. Este proceso de regulación puede conducir a la atrofia de las neuronas CA3 y, en consecuencia, a la reducción de la neurogénesis de las células granulares del giro dentado del hipocampo. De hecho, varios estudios experimentales apoyan esta teoría, ya que se ha comprobado que el estrés puede causar alteraciones en los procesos neuronales o incluso en el número de neuronas, alterando así los circuitos neuronales responsables del estado de ánimo y dando lugar a los síntomas típicos del trastorno depresivo (Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

Además, es importante destacar que el factor de transcripción CREB regula el gen BDNF y que los tratamientos antidepresivos que aumentan las concentraciones de NA y/o 5-HT en la hendidura sináptica estimulan a su vez la expresión de CREB, aumentando así la neurogénesis del hipocampo. Por lo tanto, esto indicaría que el BDNF también está altamente relacionado con la hipótesis monoaminérgica de la depresión (Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017).

Por otro lado, la hipótesis de la neuroplasticidad neuronal en pacientes con depresión se ve apoyada por los estudios de neuroimagen, en los cuales se han determinado cambios estructurales en varias regiones límbicas y no límbicas. Se observa una disminución del metabolismo y volumen de la corteza prefrontal y la CCA, mientras que en aquellos pacientes con un curso más avanzado de este trastorno existe una atrofia del hipocampo. Por lo tanto, el MDD está asociado con el deterioro de la plasticidad estructural y la adaptación celular (Ferrari y Villa, 2017; Villas Boas et al., 2019).

A diferencia de los efectos del estrés, la administración crónica de antidepresivos aumenta la expresión de BDNF tanto en el hipocampo como en el córtex frontal, es decir, aumentan la neuroplasticidad para permitir la adaptación a cambios en el medio. Asimismo, los estudios conductuales apoyan la hipótesis de que la regulación del BDNF puede ser esencial en la acción terapéutica de los antidepresivos. De hecho, numerosos científicos demostraron en sus estudios en modelos animales utilizando los test de natación forzada y el de indefensión aprendida, que la infusión crónica de BDNF en el mesencéfalo favorece una acción antidepresiva y que una única infusión en el hipocampo produce un efecto antidepresivo consistente y duradero (Dean y Keshavan, 2017; Ferrari y Villa, 2017).

Finalmente, es importante señalar que tanto en el MDD como en las enfermedades cardiovasculares se observan signos clínicos de inflamación. Por este motivo, el BDNF también está relacionado con la hipótesis de la inflamación, ya que desempeña un papel crucial en la neurogénesis y la señalización de las células endoteliales en las enfermedades cardiovasculares. Importantes investigaciones epidemiológicas destacan la asociación entre el MDD y el aumento de la morbi-mortalidad cardiovascular, así como el papel de los

antidepresivos en el aumento de la tasa de supervivencia de los pacientes que desarrollan una depresión tras una oclusión coronaria (Ferrari y Villa, 2017).

5.5. Conclusión de la neurobiología de la depresión:

El MDD es el producto de una serie de factores que interactúan entre sí, incluyendo la genética y el entorno o ambiente que envuelve a la persona. Estos factores interaccionan para dar lugar a los mecanismos biológicos comentados en este apartado, incluyendo cambios en los niveles de monoaminas, la hiperactividad del eje HPA, la inflamación y el deterioro de la neurogénesis. Todos ellos son responsables de afectar a la capacidad del cerebro para transmitir y procesar los estímulos emocionales. Por lo tanto, la psicopatología de la depresión surge de las interconexiones inadaptadas entre los circuitos emocionales y cognitivos.

La inflamación, la alteración del eje HPA y la neuroplasticidad están altamente conectados entre sí y con las vías neuroquímicas de las monoaminas y el BDNF. Es decir, todas estas teorías e hipótesis sobre la depresión están interrelacionadas. El estrés psicológico provoca la hiperactividad del eje HPA, un aumento de la actividad simpática y de la inflamación, lo que a su vez causa daños isquémicos en la sustancia blanca cerebral y reducen la neurogénesis. La inflamación también provoca la hiperactividad del eje HPA, que a su vez tiene un efecto permisivo sobre la primera, creando así un círculo vicioso. Todos estos mecanismos son capaces de crear los esquemas cognitivos y emocionales inadaptados que desencadenan la sintomatología característica del MDD cuando procesan una emoción negativa.

Además, los estudios de neuroimagen han respaldado las anomalías en el neurocircuito de la regulación del afecto producidas por estos mecanismos biológicos en pacientes deprimidos, ya que se observan las alteraciones de los sistemas neuronales que conectan las regiones corticales, como la corteza prefrontal, con las regiones subcorticales, como la amígdala y el hipocampo (Dean y Keshavan, 2017).

Por lo tanto, en el MDD lo que sucede es que el procesamiento y la regulación de las emociones y los sistemas de gratificación y recompensa están alterados y no son capaces de procesar adecuadamente un estímulo emocional fuertemente negativo o de carácter depresivo.

Finalmente, la neurobiología de la depresión nos ofrece una explicación sobre por qué diferentes pacientes tienen respuestas tan variadas a la terapia antidepresiva, así como la razón por la que el tratamiento de algunos de los mecanismos biológicos implicados ha tenido un éxito limitado. Dirigirse solo al sistema monoaminérgico con antidepresivos sin abordar el resto de los mecanismos responsables puede ser inadecuado en algunos pacientes con una fuerte predisposición biológica o psicológica a la depresión (Figura 1) (Dean y Keshavan, 2017).

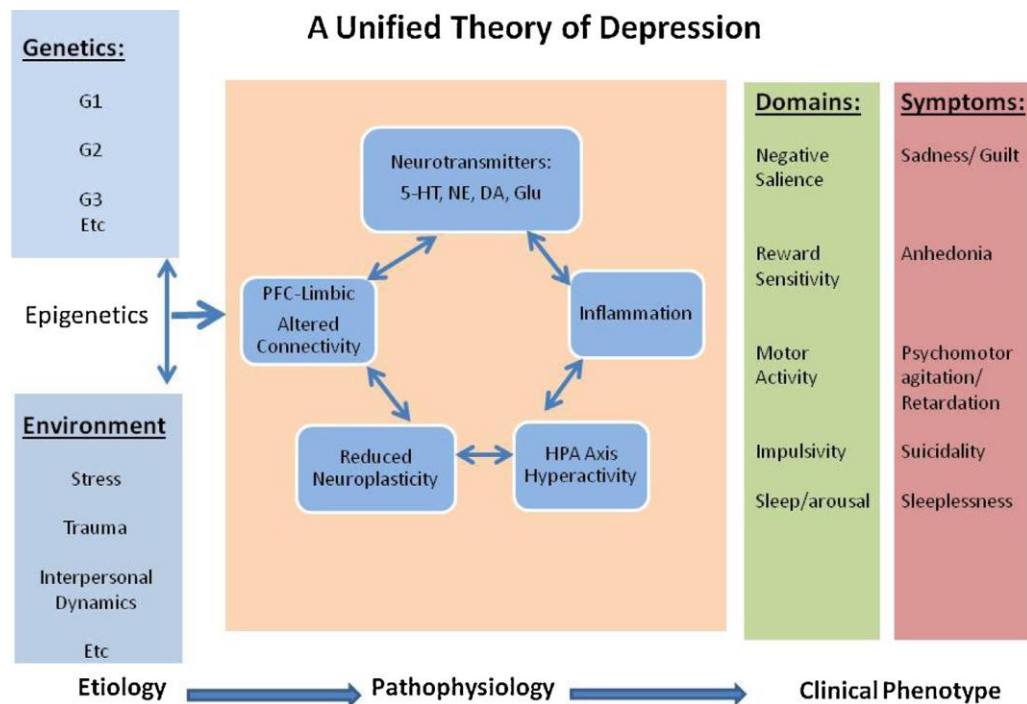


Figura 1. Esquema de la neurobiología de la depresión (tomado de Dean y Keshavan, 2017).

6. LOS TRATAMIENTOS ACTUALES Y SUS LIMITACIONES:

Actualmente existe un gran abanico de posibilidades terapéuticas para tratar la depresión y aún se siguen investigando futuros tratamientos. Aquí no sólo se engloba el tratamiento farmacológico, sino que también tiene importancia el apoyo de la psicoterapia e intervenciones como la terapia electroconvulsiva (TEC), la estimulación magnética transcraneal o la estimulación del nervio vago. No obstante, el papel de los fármacos antidepresivos es el más destacado, ya que en su día contribuyeron al conocimiento de la neurobiología de la depresión y actualmente son de elección en diversos trastornos psiquiátricos, pero principalmente en la depresión.

Los fármacos antidepresivos se clasifican en dos grupos principales: los antidepresivos de primera generación, que serían los antidepresivos tricíclicos (ADT), y los antidepresivos de segunda generación, que serían el resto de los fármacos conocidos como inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y sus variantes. Su principal diana farmacológica está relacionada con los sistemas de monoaminas (Armijo et al., 2013; Pérez-Caballero et al., 2019; Vallejo Ruiloba, 1987):

- **Antidepresivos tricíclicos (ADT):** inhiben la recaptación de NA y 5-HT inhibiendo sus respectivos transportadores. Además, bloquean los receptores de otras aminas biógenas, lo que hace que presenten varias reacciones adversas o efectos secundarios. Por este motivo ya no son el tratamiento de primera elección, sino que son parte de la segunda o tercera línea de tratamiento.

En este grupo de antidepresivos se encuentran la amitriptilina, la clomipramina, la imipramina y la nortriptilina entre otros.

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** inhibe selectivamente la recaptación de 5-HT. Tiene una afinidad muy baja por los receptores aminérgicos, por lo que presenta menos reacciones adversas que los ADT y, por tanto, son los antidepresivos de primera elección. Son mejor tolerados en pacientes con depresión y condiciones médicas comórbidas y son menos tóxicos en sobredosis.

En este grupo se encuentran el citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y vilazodona.

- **Inhibidores de la recaptación de 5-HT y NA (IRSN):** inhiben la recaptación de estas dos aminas. Suelen ser los fármacos de segunda elección.

Este grupo está compuesto por la venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina.

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de NA (ISRN):** inhiben la recaptación de NA de la hendidura sináptica. Además, tiene una muy baja afinidad por otros receptores aminérgicos, por lo que tiene la ventaja de producir escasos efectos secundarios. Sin embargo, apenas se utilizan en la clínica.

Uno de los fármacos de este grupo es la reboxetina.

- **Otros antidepresivos:**
 - Mianserina: con potente actividad antagonista α_1 y α_2 -adrenérgica. Se suele administrar como hipnótico por su acción sedante.
 - Mirtazapina: bloquea los receptores 5-HT_{2A} y α_2 -adrenérgicos presinápticos, por lo que aumenta la liberación de 5-HT y NA. Sin embargo, también actúa sobre los receptores H₁, por lo que se suele administrar como hipnótico por su efecto sedante.
 - Bupropión: inhibe la recaptación de DA y NA y tiene que ver con el sistema de recompensa.
 - Trazodona: bloquea la recaptación de 5-HT y antagoniza los receptores 5-HT_{2A}. Se utiliza como hipnótico en gente mayor.
 - Agomelatina: favorece la liberación de DA y NA a través del bloqueo de los receptores 5-HT_{2C}.

Por otro lado, también existen otros fármacos para el MDD, que son los **inhibidores de la monoaminoxidasa (iMAO)**, sin embargo, apenas se utilizan hoy en día. Inicialmente los iMAO se utilizaban por su potente acción terapéutica, pero debido a su perfil de efectos secundarios (hipotensión, síndrome serotoninérgico, efectos anticolinérgicos y crisis hipertensivas) han quedado en desuso. Estos fármacos sólo se utilizan en MDD resistentes o en depresiones atípicas (Armijo et al., 2013; Pérez-Caballero et al., 2019; Vallejo Ruiloba, 1987).

Asimismo, las intervenciones específicas como la **terapia electroconvulsiva (TEC)** se contemplan cuando se han agotado todas las posibilidades terapéuticas farmacológicas o cuando el estado del paciente es potencialmente mortal. Además, uno de los efectos secundarios más destacados es la alteración temporal de la memoria, causando una amnesia retrógrada y anterógrada (Pandarakalam, 2018; Vallejo Ruiloba, 1987).

El problema principal de los antidepresivos es que al actuar sobre diferentes localizaciones (los transportadores de NA y 5-HT y los diversos tipos y subtipos de receptores noradrenérgicos, serotoninérgicos, histamínicos y colinérgicos) ejercen diferentes acciones complejas, algunas de ellas no deseadas. La acción que más interesa en los pacientes con MDD es la antidepresiva, pues esta se encarga de suprimir las ideas o sentimientos depresivos y, de hecho, hay otras acciones beneficiosas como la ansiolítica, la sedante y la analgésica. Gracias a esta variedad de acciones el psiquiatra valorará cuál es el fármaco antidepresivo más adecuado para un paciente en función de su cuadro clínico, pues no todos tienen el mismo perfil de acción. No obstante, existen otra serie de acciones, debidas a la variable afinidad que tienen, que pueden no ser tan beneficiosas para los pacientes (Armijo et al., 2013; Pérez-Caballero et al., 2019).

Las reacciones adversas de los fármacos antidepresivos se manifiestan hasta en un 5% de los pacientes tratados y los ADT presentan un elevado número de efectos secundarios. Estos efectos suelen aparecer antes que la respuesta terapéutica, lo que muchas veces provoca la falta de adherencia al tratamiento. Los principales efectos secundarios o reacciones adversas de los fármacos antidepresivos, principalmente de los ADT, son los siguientes (Armijo et al., 2013; Pérez-Caballero et al., 2019; Vallejo Ruiloba, 1987):

- **Efectos anticolinérgicos:** sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento, visión borrosa, desorientación delirios y alucinaciones.
- **Efectos cardiovasculares:** hipotensión postural, palpitaciones y taquicardia. Además, el escitalopram puede alargar el intervalo QT.
- **Reacciones en el SNC:** sedación, reacciones extrapiramidales (más raras), temblor persistente en manos y cabeza, midriasis, crisis convulsivas, estados de confusión y problemas de pérdida de memoria. Además, en casos de depresión bipolar, pueden desencadenar un estado maníaco si no se acompañan de estabilizadores del ánimo como el litio.
- **Aumento de peso.**
- **Molestias gastrointestinales:** dispepsia, diarrea o náuseas. Suelen aparecer en el tratamiento con ISRS.
- **Disfunción sexual:** impotencia, reducción de la eyaculación o anorgasmia y priapismo (mirtazapina).
- **Síndrome de retirada:** malestar, mialgias, escalofríos, náuseas y vómitos.

Es importante resaltar que existe un periodo ventana en estos fármacos, es decir, la respuesta terapéutica de los antidepresivos suele aparecer a las 4-6 semanas del comienzo del tratamiento. Esto es así porque, aunque su mecanismo de acción sobre las aminas es inmediato, se tienen que producir una serie de adaptaciones neurobiológicas cruciales para restablecer la actividad de la red cerebral no hay una respuesta terapéutica notable (ver apartado 5.1) (Armijo et al., 2013; Pérez-Caballero et al., 2019).

Solo el 50% de los pacientes responden mínimamente bien al primer fármaco prescrito y solo el 50% de aquellos que no han respondido mejoran

cuando se introduce otro antidepresivo. Los antidepresivos monoaminérgicos estándar tienen una tasa de respuesta del 60% y una tasa de remisión del 40%. Por lo tanto, el principal factor limitante de los antidepresivos es su eficacia parcial, lo que contribuye al impacto negativo del MDD (Armijo et al., 2013; Pandarakalam, 2018; Pérez-Caballero et al., 2019).

Como se ha comentado antes, la aparición de las reacciones adversas antes que la respuesta terapéutica provoca la falta de adherencia al tratamiento y, por tanto, son frecuentes las recaídas por reducción o suspensión prematura del tratamiento. Además, si cumplen con el plan terapéutico y se produce una mejoría, es necesario mantener la medicación durante meses (aproximadamente 6-9 meses), según los casos, antes de iniciar una reducción progresiva. Esto muchas veces provoca que los pacientes no cumplan el tratamiento completo, porque ante la desaparición de síntomas o la notable mejoría dejan de tomar los fármacos antes de completarlo (Armijo et al., 2013; Pandarakalam, 2018).

Por otro lado, es importante destacar el infradiagnóstico y el infratratamiento del MDD. Apenas un 10% de los pacientes con depresión llegan a ser examinados por un psiquiatra mientras que el 90% restante, a veces sin diagnosticar adecuadamente, son atendidos en Atención Primaria. Las posibles explicaciones de estos hechos son que haya casos en la población que no demandan asistencia, que aquellos que sí lo hacen no sean diagnosticados correctamente, y/o que aquellos diagnosticados correctamente no reciban tratamiento o reciban un tratamiento inadecuado (Vallejo Ruiloba, 1987).

Por lo tanto, la limitada eficacia de los antidepresivos monoaminérgicos junto con su efecto retardado explica el escaso resultado terapéutico de los pacientes con MDD, lo que pone de manifiesto la necesidad de buscar nuevos fármacos o estrategias alternativas para superar estas limitaciones (Pérez-Caballero et al., 2019).

7. LOS PSICODÉLICOS COMO NUEVOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS:

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que tiene un gran impacto negativo en la calidad de vida de la persona y un mal pronóstico. Además, como se ha comentado anteriormente, los pacientes con depresión presentan una escasa adherencia a los tratamientos actuales y presentan altas tasas de mortalidad por el elevado riesgo de suicidio. Entre el 60-70% de los pacientes tratados no remiten y el 30-40% no responden a los fármacos disponibles, lo que crea una necesidad urgente de nuevos tratamientos eficaces.

Por esta razón se barajaron nuevas alternativas terapéuticas como la ketamina, la cual es más conocida por su uso en anestesia, pero que a dosis subanestésicas por vía intravenosa es capaz de suprimir en muy poco tiempo los síntomas depresivos. La ketamina es un fármaco que actúa como antagonista no competitivo del receptor NMDA y que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento y el alivio de las tendencias suicidas, entre otras cosas. Sin embargo, presenta un perfil de seguridad y

eficacia a corto plazo y un gran potencial de abuso o adicción. Otros de los compuestos que se han propuesto como alternativa en el tratamiento del MDD son los psicodélicos (Armijo et al., 2013; De Gregorio et al., 2018; Iqbal y Mathew, 2020).

Los seres humanos han utilizado las sustancias psicodélicas, principalmente aquellas de origen vegetal, a lo largo de la historia con fines recreativos, espirituales y curativos. Estas sustancias tienen la capacidad de inducir cambios intensos en la conciencia y la cognición mediante cambios transitorios en las emociones, el procesamiento perceptivo, el sentido de uno mismo y los sentimientos de conexión (Aday et al., 2020; Carhart-Harris y Goodwin, 2017).

El interés de los psicólogos y psiquiatras por los efectos de estas sustancias empezó a crecer en las primeras décadas del siglo pasado y se intensificó en la década de los 50. Los psicodélicos parecían mostrar una promesa terapéutica, pues se empleaban como apoyo para la psicoterapia en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y alcoholismo u otro abuso de sustancias como la nicotina. Sin embargo, poco después los psicodélicos dejaron de tener un papel destacado en la psicología y la psiquiatría, ya que las regulaciones farmacéuticas y la legislación prohibieron llevar a cabo cualquier tipo de investigación con compuestos psicodélicos. Todo esto se debió a que sustancias como el LSD se convirtieron en sustancias de uso recreativo en los jóvenes y por ello el uso de la mayoría de los psicodélicos fue prohibido (Aday et al., 2020; Carhart-Harris y Goodwin, 2017).

La investigación psicodélica permaneció relativamente inactiva durante 25 años, pero desde la década de 1990 ha experimentado un resurgimiento constante hasta el día de hoy. De hecho, actualmente existe una evidencia emergente de que, en voluntarios cuidadosamente seleccionados y monitorizados, la psicoterapia asistida por psicodélicos puede ser una opción de tratamiento potente para la depresión, la ansiedad, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el abuso de sustancias y la angustia al final de la vida. Además, también existen informes preliminares positivos sobre la seguridad y tolerabilidad de estas sustancias (Aday et al., 2020; Carhart-Harris y Goodwin., 2017; Nutt et al., 2020).

Los psicodélicos se consideran una clase de sustancias con un perfil de seguridad fisiológica y psicológica relativamente bueno cuando se utilizan bajo supervisión en un entorno controlado. En general, no generan dependencia o provocan efectos adversos incontrolables cuando se administran en dosis adecuadas, y en presencia de alguien que puede proporcionar apoyo psicológico, si es necesario (Kuypers, 2020).

7.1. Tipos de sustancias alucinógenas con potencial antidepresivo:

En la década de 1960 las sustancias o drogas alucinógenas se clasificaron en dos grandes grupos (De Gregorio et al., 2018) (Tabla 1):

- **Alucinógenos serotoninérgicos clásicos o psicodélicos:** interaccionan con el sistema serotoninérgico (5-HT).

- **Anestésicos disociativos:** interaccionan con el sistema glutamatérgico. En este grupo se encuentran la ketamina y la fenciclidina.

Los psicodélicos son poderosas sustancias psicoactivas que alteran la percepción y el estado de ánimo y afectan numerosos procesos cognitivos. Este grupo se divide a su vez en tres subgrupos o subclases (De Gregorio et al., 2018; Nichols, 2016; Nutt et al., 2020):

- **Triptaminas derivadas de las plantas:** la psilocina y psilocibina (de “hongos mágicos”), la ibogaína, la metiltriptamina (o N- metiltriptamina, NMT), la ayahuasca (contiene dimetiltriptamina [DMT] y un iMAO que previene su degradación en el intestino) y el 5-MeO-DMT (del sapo de Sonora).
- **Fenetilaminas derivadas de plantas:** la mescalina (cactus peyote), la dimetoxianfetamina (DOM), la tenamfetamina (MDA) y la metilendosimetanfetamina o “éxtasis” (MDMA).
- **Ergolinas semisintéticas:** la dietilamida de ácido lisérgico (LSD).

Tabla 1. Resumen de la clasificación principal de las sustancias alucinógenas:

	PSICODÉLICOS			ANESTÉSICOS DISOCIATIVOS
	TRIPTAMINAS	FENETILAMINAS	ERGOLINAS SEMISINTÉTICAS	
TIPOS	Psilocibina Ibogaína NMT Ayahuasca (DMT) 5-MeO-DMT	Mescalina DOM MDA MDMA	LSD	Ketamina Fenciclidina
DIANA DEL MECANISMO DE ACCIÓN PRINCIPAL	Sistema serotoninérgico (5-HT)			Sistema glutamatérgico

DMT: N,N-dimetiltriptamina; 5-MeO-DMT: 5-metoxi-N, N-dimetiltriptamina; DOM: dimetoxianfetamina; MDA: tenamfetamina; MDMA: 3,4-metilendioxi-metanfetamina; NMT: N-metiltriptamina; LSD: dietilamida del ácido lisérgico; 5-HT: 5-hidroxitriptamina.

Por lo tanto, al ser este un trabajo que se centra en el potencial de los psicodélicos como nuevos antidepresivos, sólo se hablará de este grupo. Estas sustancias actúan sobre uno de los sistemas biológicos más importantes de la depresión, el glutamatérgico, y se hablará de tres de ellos en particular: **el LSD, la psilocibina y la ayahuasca.**

7.1.1. Dietilamida de ácido lisérgico o LSD:

El LSD forma parte de la familia de las ergolinas sintéticas y actualmente se le conoce por sus propiedades alucinógenas y síntomas de tipo psicótico. Sin embargo, fue el primer psicodélico que demostró su gran potencial y notables efectos en el ámbito de la psiquiatría y la psicología. Aparece reflejado en los primeros informes sobre los psicodélicos a mediados del siglo pasado, por lo que se le puede considerar el psicodélico prototípico o “estándar de referencia” (Carhart-Harris y Goodwin, 2017; De Gregorio et al., 2016).

El LSD fue sintetizado por primera vez en 1937 por Albert Hoffman y unos años más tarde se descubrió su poderoso efecto psicológico, incluso antes de que se detectara la existencia de serotonina en el cerebro de los mamíferos en 1953. La estructura química del LSD y de la serotonina son muy parecidas (Figura 2), lo que explicaría su efecto en el cerebro de los mamíferos (De Gregorio et al., 2016; Nichols, 2016).

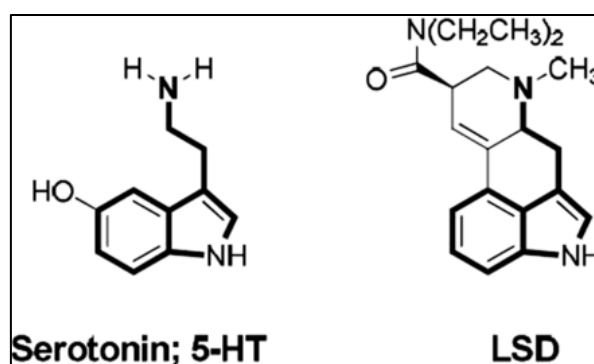


Figura 2. Estructura química de la serotonina y del LSD (tomado de Nichols, 2016).

El LSD produce cambios en la percepción corporal, sinestesia, trastornos del pensamiento y distorsión del tiempo. Tiene potentes efectos psicotrópicos que muchos denotan como “experiencias místicas”, pero que también dicen provocarles efectos sobre el bienestar subjetivo y la personalidad (De Gregorio et al., 2016; Schmid y Liechti, 2018).

Además, el LSD parece tener un papel prometedor en otros trastornos psiquiátricos diferentes a la depresión, como la ansiedad o angustia en pacientes con enfermedades que amenazan la vida o el abuso de sustancias. Sin embargo, el LSD es más conocido por sus propiedades alucinógenas y síntomas

psicóticos, cuando se utilizan dosis altas. Además, actualmente es considerada como una droga ilegal que se presenta en forma de polvo blanco o de un líquido incoloro y que normalmente se toma por vía oral (De Gregorio et al., 2016; MedlinePlus, 2021b; Schmid y Liechti, 2018).

7.1.2. Psilocibina:

La psilocibina (4-phosphoxy-N, N dimetiltriptamina) es una monoamina y/o alcaloide indol de origen natural que está presente en más de 100 especies de hongos del género *Psilocybe* (Figura 3) y, al igual que el LSD, es uno de los psicodélicos prototípicos (Mithoefer et al., 2016; Patra, 2016).



Figura 3. Imagen de los hongos de género Psilocybe (tomado de Staff, 2021).

Este psicodélico clásico se utilizaba con fines curativos y para rituales religiosos y adivinatorios en muchas culturas indígenas de América del Sur y Central, como los aztecas y los mayas, y no fue descubierta por las culturas occidentales hasta mediados del siglo pasado. Desde entonces, ha sido uno de los psicodélicos clínicamente más investigados y ha demostrado tener un buen perfil de seguridad y eficacia frente a la depresión resistente al tratamiento entre otras cosas (Mithoefer et al., 2016; Nichols, 2016; Patra, 2016).

Como se comentó anteriormente, es un agonista parcial del receptor 5-HT_{2A} en el cerebro humano y actúa como alucinógeno, además de tener un efecto profundo sobre la cognición, la percepción y la emoción, produciendo síntomas similares a la psicosis transitoria. No obstante, parece tener una influencia positiva en la salud mental reduciendo la angustia psicológica y los pensamientos suicidas (Patra, 2016).

Por otro lado, la psilocibina no sólo parece tener un papel importante en el trastorno depresivo, sino que también promete como tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC), la ansiedad o angustia en pacientes con cáncer al final de su vida y aquellas personas que abusan de sustancias como el alcohol y la nicotina (Patra, 2016).

Además, la psilocibina es un profármaco cuya estructura está basada en la triptamina. Este profármaco sufre una serie de cambios en el organismo hasta dar lugar a su principio activo, la psilocina, cuya estructura es muy parecida a la de la serotonina (Figura 4) (Johnson y Griffiys, 2017).

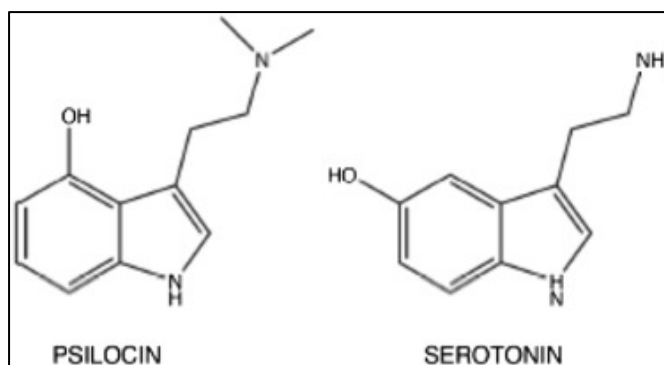


Figura 4. Estructura química de la psilocina y la serotonina (tomado de Patra, 2016).

7.1.3. Ayahuasca:

La ayahuasca o yagé es un alucinógeno botánico utilizado tradicionalmente por los nativos del valle amazónico. Se utilizaba originalmente por chamanes indígenas con fines espirituales, experiencias mágicas, curación y rituales religiosos en varios países de América del Sur (Hamill et al., 2019; Nichols, 2016).

Esta bebida tradicional indígena, que se toma como una infusión, fue descubierta por el botánico inglés Richard Spruce. Se prepara mediante dos tipos de plantas de la selva amazónica (Figura 5) (Estrella-Parra et al., 2019; Nichols, 2016; Osório et al., 2015):

- ***Banisteriopsis caapi***: se machaca su corteza, en la cual hay alcaloides como la harmina, tetrahidroharmina (THH) y harmalina. Estos alcaloides actúan como inhibidores de la monoamino oxidasa (iMAO).
- ***Psychotria viridi***: se utilizan sus hojas, las cuales contienen la DMT. Esta sustancia es la responsable de los efectos psicoactivos.

Gracias a los componentes de estas plantas y su acción combinada, la ayahuasca es capaz de ofrecer efectos psicoactivos. Los alcaloides impiden la degradación de la DMT por la enzima MAO en el intestino y el hígado (Hamill et al., 2019; Osório et al., 2015).

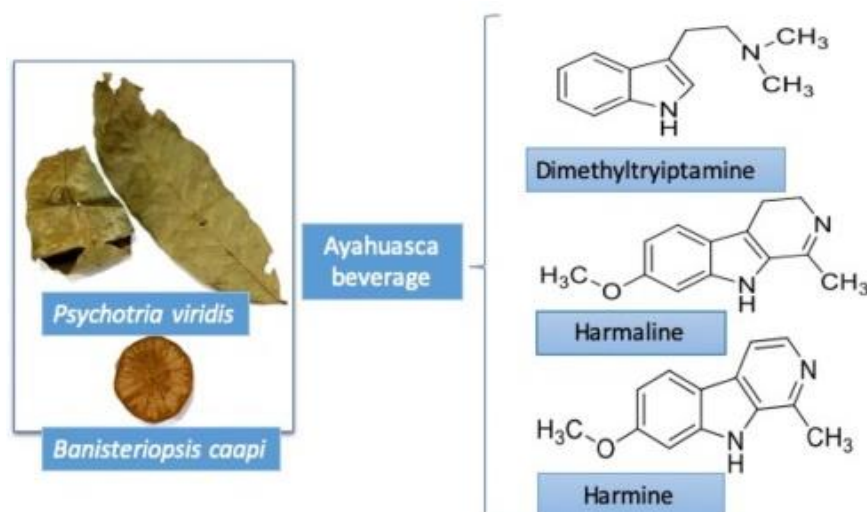


Figura 5. Plantas utilizadas en la bebida Ayahuasca y las estructuras químicas de sus componentes principales (tomado de Estrella-Parra et al., 2019).

En la actualidad, el uso de la ayahuasca se ha extendido en la cultura occidental (Brasil, España, Holanda, Nueva Zelanda, Australia, EEUU, etc) y se utiliza con fines curativos, espirituales y terapéuticos. Esta bebida está considerada por la población por su utilidad para la limpieza psicológica y espiritual y cuyo consumo se asocia al bienestar general. No obstante, su uso tiene limitaciones legales (Estrella-Parra et al., 2019).

Finalmente, la investigación del uso médico de la ayahuasca parece indicar el potencial que tiene como tratamiento de la depresión, la ansiedad y las adicciones (Hamill et al., 2019).

7.2. Mecanismo de acción de los psicodélicos:

El grupo de los psicodélicos clásicos modulan principalmente el sistema serotoninérgico cerebral, al igual que los antidepresivos actuales, y, en concreto, son agonistas del **receptor de serotonina 2A (5-HT_{2A})** (Kuypers, 2020; Nutt et al., 2020).

En los seres humanos la densidad de los receptores 5-HT_{2A} es alta en toda la corteza, especialmente en la corteza asociativa, mientras que es menor en las estructuras subcorticales como los ganglios basales y el hipocampo (Figura 6). En concreto, se localiza en las neuronas piramidales de la capa V del córtex y en menor medida en las interneuronas GABAérgicas. Por lo tanto, este predominio de expresión en la neocorteza podría explicar las funciones de los fármacos o drogas que interaccionan con el receptor 5-HT_{2A} (Carthart-Harris y Nutt, 2017; Kuypers, 2020; Nutt et al., 2020).

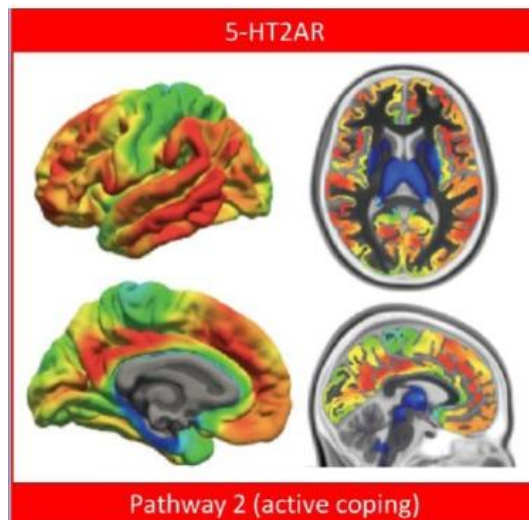


Figura 6. PET de distribución regional de los receptores 5-HT_{2A} en el cerebro humano (tomado de Carhart-Harris Y Nutt, 2017). En rojo y naranja se observan las regiones con mayor concentración de receptores 5-HT_{2A}, mientras que en el resto de las regiones (amarillo, verde y azul) hay una menor concentración o es inexistente (rojo > naranja > amarillo > verde > azul).

Richard Glennon, Milt Titeler y su equipo fueron los primeros en determinar el papel del receptor 5-HT_{2A} en el mecanismo de acción de los psicodélicos, dando lugar a la sospecha de que los agonistas de dicho receptor modulan las vías de señalización importantes para el comportamiento (López-Giménez y González-Maeso, 2018).

Los principales efectos fisiológicos inducidos por los psicodélicos al interaccionar con el receptor 5-HT_{2A}, el cual es un receptor de siete dominios transmembrana acoplado a proteínas Gq, están relacionados con estados alterados de conciencia, incluidos cambios en la cognición, el estado de ánimo y la percepción. Esto se produce porque dicho receptor influye en la expresión y modulación de genes que provocan la liberación de factores neurotróficos y otros marcadores moleculares de la neuroplasticidad y neurogénesis que favorecen la adaptación del paciente al entorno. Es decir, se genera un estado lábil o de plasticidad psicológica que junto con el apoyo psicológico apropiado y un entorno positivo y controlado puede ayudar al paciente con MDD. Además, la activación de este receptor parece tener una acción inflamatoria al modular el sistema inmunológico y favorece la liberación glutamatérgica de manera indirecta (Dos Santos et al., 2016; Carhart-Harris y Nutt, 2017; López-Giménez y González-Maeso, 2018).

Por otro lado, un efecto importante de la señalización cortical, concretamente en el área prefrontal, del receptor 5-HT_{2A} es la regulación de la liberación de serotonina en la corteza mediante un mecanismo de retroalimentación inhibitoria. Se demostró que la señalización cortical promovía un mecanismo de retroalimentación negativa que inhibe la activación de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo dorsal del rafe (Carhart-Harris y Nutt, 2017).

Por último, también parece que la señalización combinada de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} tiene una influencia complementaria sobre el estado de ánimo, facilitando el alivio del estrés y una flexibilidad mental que, en condiciones favorables, conduce a un estado de ánimo positivo (Carhart-Harris y Nutt, 2017).

7.2.1. Dietilamida de ácido lisérgico o LSD:

El LSD presenta afinidad por diferentes receptores serotoninérgicos: 5-HT_{2A} > 5-HT_{1A} > 5-HT_{2C} > 5-HT_{2B}. Además, también presenta afinidad por el sistema dopaminérgico con los receptores D₂ y el sistema glutamatérgico. Es decir, el LSD presenta un mecanismo de acción pleiotrópico que engloba al sistema serotoninérgico, dopaminérgico y glutamatérgico (De Gregorio et al., 2016; De Gregorio et al., 2018; Reiff et al., 2020).

El LSD actúa principalmente en el sistema serotoninérgico en el núcleo dorsal del rafe, donde se une al receptor 5-HT_{2A} como agonista parcial y al 5-HT_{1A} como agonista (Figura 7). Esta zona es importante por su alta concentración de neuronas serotoninérgicas y sus conexiones con el córtex y las regiones límbicas. Es importante entender que el LSD no interactúa con los transportadores de monoaminas y que un efecto importante sobre este sistema es el aumento de serotonina y la disminución de su principal metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en todo el cerebro (De Gregorio et al., 2016; Nichols, 2016).

Por otro lado, el LSD también modula el área tegmental ventral estimulando la actividad dopaminérgica mediante su unión con el receptor D₂ como agonista parcial. Este sistema es el responsable de las propiedades propsicóticas del LSD. Asimismo, también activa en esta área cerebral el receptor TAAR₁ (trace amine-associated receptor 1), el cual fue descubierto en 2001 y participa en la modulación de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico (De Gregorio et al., 2016; De Gregorio et al., 2018).

El LSD también provoca la liberación de glutamato en la CPF a través de la acción de los receptores corticales 5-HT_{2A} y favorece una mayor conectividad funcional y excitabilidad entre las estructuras talámicas y corticales (De Gregorio et al., 2016; Reiff et al., 2020).

Se cree que los efectos alucinógenos del LSD están mediados por la acción con los receptores mencionados, de hecho, su interacción con el receptor 5-HT_{2A} en la CPFm es la responsable de la aparición de alucinaciones visuales. Esto probablemente se deba a que la hiperactivación cortical a través de este receptor afecta al funcionamiento del circuito córtico-estriado-tálamo-cortical y desencadena una alteración de la información sensorial y cognitiva, lo que conduce a distorsiones perceptivas (De Gregorio et al., 2016).

Finalmente se concluye que la actividad agonista en el receptor de serotonina 5-HT_{2A} es necesaria para los efectos psicodélicos de este compuesto (Nichols, 2016).

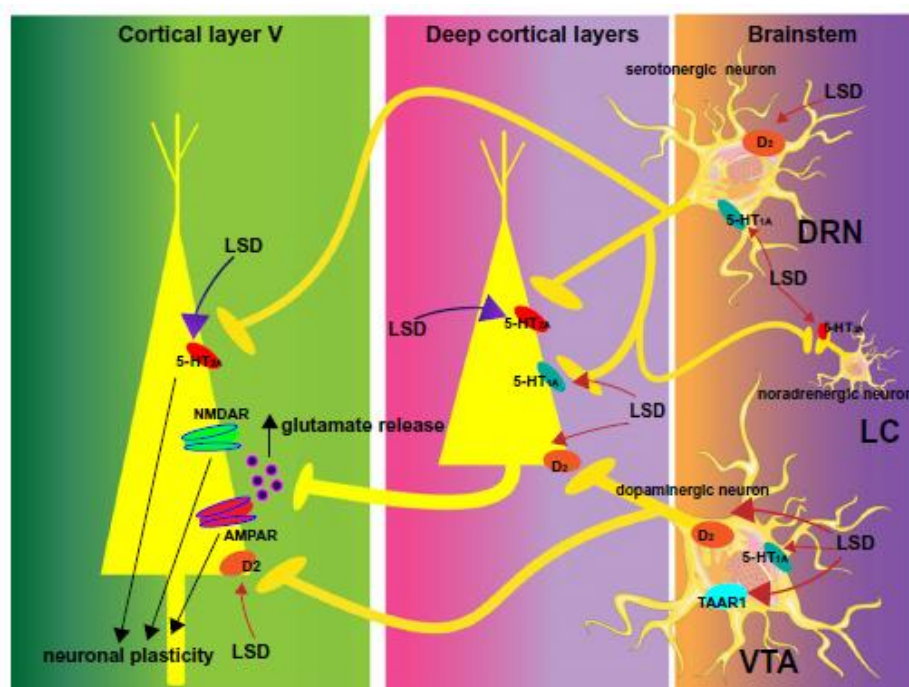


Figura 7. Mecanismo de acción del LSD (tomado de De Gregorio et al., 2018).

7.2.2. Psilocibina:

La psilocibina se metaboliza en el cuerpo humano dando lugar a su principal agente activo, la psilocina (4-hidroxi-N, N-dimetiltriptamina). Este agente es un inhibidor del transportador de serotonina y un agonista parcial del receptor 5-HT_{2A}. Además, también tiene afinidad por otros receptores serotoninérgicos: 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} (Carhart-Harris et al., 2016; Reiff et al., 2020).

La psilocibina, al igual que el LSD, debe sus efectos alucinatorios a la activación del receptor 5-HT_{2A} en la CPFm y también provoca la liberación de glutamato en la CPF de manera indirecta por la activación de este mismo receptor. Además, la administración aguda de psilocibina parece aumentar indirectamente la liberación de dopamina en el cuerpo estriado ventral a través de la activación de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} (De Gregorio et al., 2016; Dos Santos et al., 2016).

Por otra parte, en estudios clínicos y con modelos animales se llegó a determinar que los agonistas del receptor 5-HT_{1A} tienen propiedades ansiolíticas y antidepresivas, y que los agonistas de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} reducen el comportamiento relacionado con la ansiedad y la depresión, lo que explica el potencial de la psilocibina y otros psicodélicos clásicos como tratamiento de trastornos psiquiátricos (depresión, TOC o abuso de sustancias) (Dos Santos et al., 2016).

La psilocibina reduce o inhibe la reactividad de la amígdala, lo que favorece un estado de ánimo positivo, y esta acción se ve reflejada en los

estudios de neuroimagen. Además de mejorar el estado de ánimo, también parece atenuar el reconocimiento de expresiones faciales negativas, es decir, la psilocibina se centra en señales positivas y atenúa o desecha las negativas (Dos Santos et al., 2016; Patra, 2016).

Por lo tanto, la psilocibina cambia el sesgo emocional a través de varios dominios psicológicos y la activación del receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} es fundamental en la regulación del estado de ánimo en sujetos sanos (Nichols, 2016).

7.2.3. Ayahuasca:

La ayahuasca es una bebida cuyos compuestos, **dimetiltriptamina (DMT)** (principal agente psicotrópico de la ayahuasca) y el alcaloide β -carbolina, trabajan sinérgicamente. La β -carbolina posee una función inhibitoria de la MAO-A, impidiendo la degradación periférica de la DMT. De esta manera, la DMT alcanza la circulación sistémica y el SNC para ejercer sus acciones (Dos Santos et al., 2016; Hamill et al., 2019; Reiff et al., 2020).

La DMT tiene varias funciones (Reiff et al., 2020):

- Inhibe los transportadores de 5-HT y de NA.
- Favorece la liberación de 5-HT.
- Actúa como agonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT_{2B}.

La ayahuasca comparte más o menos las mismas acciones biológicas que el resto de los psicodélicos clásicos antes comentados. De hecho, en investigaciones con modelos animales y en estudios experimentales preliminares con voluntarios se llegó a determinar que la ayahuasca es un brebaje o una bebida con un papel prometedor como tratamiento antidepresivo (sobre todo en depresiones resistentes a los fármacos actuales), ansiolítico y de abuso de sustancias (Dos Santos et al., 2016).

Las principales acciones con los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} se llevan a cabo en la CPF y las áreas límbicas del cerebro, lo que indica que actúa en aquellas regiones afectadas por el MDD y que tiene un potencial efecto antidepresivo y ansiolítico que se ha visto reflejado en numerosas investigaciones. Además, el hecho de que inhiba el transportador tanto de 5-HT como de NA y favorezca la liberación de 5-HT en el cerebro, demuestra que ejerce efectos antidepresivos si se tiene en cuenta la teoría monoaminérgica de la depresión (Cameron y Olson, 2018; Osório et al., 2015).

Por otra parte, la ayahuasca también se asocia con efectos alucinógenos, como las anteriores sustancias, por la activación del receptor 5-HT_{2A}. Se han descrito alucinaciones tanto auditivas como visuales, la alteración en la percepción y euforia. También se documentaron episodios psicóticos en intoxicaciones con ayahuasca, pero que no suelen aparecer a dosis estándar. No obstante, estos episodios de psicosis parecen estar limitados en el tiempo y estar relacionados con la historia personal y familiar de trastornos psiquiátricos

de la persona que lo ha ingerido (Dos Santos et al., 2016; Cameron y Olson, 2018; Reiff et al., 2020).

Por último, la ayahuasca, al igual que los anteriores psicodélicos, parecen presentar un perfil de seguridad bueno y una baja tendencia a la adicción según los estudios realizados hasta ahora (Dos Santos et al., 2016).

7.2.4. Resumen de los mecanismos de acción de los psicodélicos:

El LSD, la psilocibina y la ayahuasca (DMT) son agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}. Mediante la activación de estos receptores, principalmente del 5-HT_{2A}, modulan los efectos psicoactivos y el sistema glutamatérgico de manera indirecta en la CPF. La liberación de glutamato relacionada con la activación del receptor 5-HT_{2A} parece ser el mecanismo de acción clave de los psicodélicos clásicos.

Estos psicodélicos clásicos tienen **propiedades ansiolíticas, antidepresivas y antiadictivas** que se han visto reflejados en estudios preliminares en animales y humanos. De hecho, los alucinógenos clásicos como la psilocibina y el LSD se consideran menos tóxicos y dañinos que la mayoría de las drogas lícitas e ilícitas (Dos Santos et al., 2016).

Además, existen estudios de neuroimagen en humanos que indican que las propiedades de los psicodélicos clásicos, como la ayahuasca y la psilocibina, para mejorar el estado de ánimo podrían estar relacionadas con modificaciones en la actividad de ciertas regiones cerebrales como la amígdala, la CPF y la corteza cingulada anterior (CCA). Estas estructuras están involucradas en el procesamiento emocional y el circuito neuronal responsable del estado de ánimo. Se ha descrito que la psilocibina reduce la reactividad de la amígdala y esto se traduce en un aumento del estado de ánimo positivo (Dos Santos et al., 2016; Nutt, 2019). Los psicodélicos clásicos actúan como antidepresivos interrumpiendo los circuitos cerebrales alterados o desregulados que dan lugar a la depresión (Figura 8).

Por lo tanto, el LSD, la psilocibina y la ayahuasca pueden ser herramientas farmacológicas útiles para el tratamiento de la drogodependencia, la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo, especialmente en pacientes resistentes al tratamiento. Asimismo, también pueden ser herramientas farmacológicas útiles para comprender los trastornos psiquiátricos y desarrollar nuevos agentes terapéuticos (Tabla 2) (Dos Santos et al., 2016).

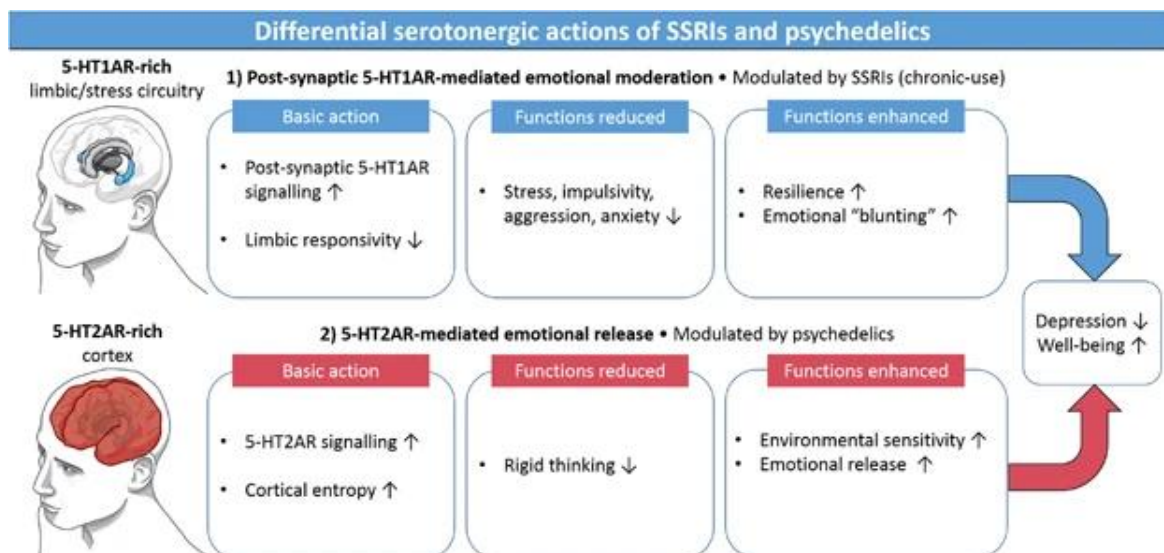


Figura 8. Diferencias entre la acción de los antidepresivos ISRS y los psicodélicos (tomado de Carhart-Harris y Goodwin, 2017)

Tabla 2. Principales efectos de los psicodélicos clásicos en base a su mecanismo de acción con los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} (modificado de Dos Santos et al., 2016).

Cognición	Percepción	Emociones negativas	Emociones positivas
Mayor flexibilidad cognitiva, pensamiento creativo y perspicacia; distracción y comportamiento desorganizado.	Cambios en la percepción visual, experiencias místicas, paranoia, alucinaciones, despersonalización, desrealización.	Ansiedad, estado de ánimo lábil con ansiedad.	Aumento del bienestar y satisfacción con la vida, estado de ánimo positivo.

7.3. Estudios del efecto antidepresivo: estudios clínicos y preclínicos:

Como se comentó anteriormente, la investigación de los psicodélicos en el ámbito psiquiátrico estuvo en pausa durante 25 años desde su descubrimiento debido a las regulaciones políticas que prohibieron su uso. Sin embargo, en la década de 1990 se retomó la investigación empezando en EEUU, utilizando la DMT, y en Suiza, utilizando la psilocibina. No obstante, antes de esta pausa ya se elaboraron informes sobre el potencial de estas sustancias en combinación con la psicoterapia a mediados del siglo pasado (Carhart-Harris y Goodwin, 2017).

Antes de la prohibición del uso de los psicodélicos se realizaron varios estudios con respecto al uso de los psicodélicos para tratar trastornos o enfermedades psiquiátricas. Sin embargo, muchos de estos estudios están basados en una muestra experimental pequeña y poco representativa, sin técnicas de enmascaramiento, sin evaluadores independientes, duración de la investigación corta, etc., por lo que dificulta que la comunidad científica acepte y valide los resultados de los mismos. Aún así, a pesar de no cumplir con los requisitos necesarios de la investigación científica, los resultados obtenidos han dado lugar a una nueva visión de los fármacos psicodélicos en el ámbito psiquiátrico. Esto junto con la necesidad global de encontrar un tratamiento efectivo frente a la angustia, depresión o MDD han favorecido el resurgimiento del interés y la investigación por esta opción terapéutica (Aday et al., 2020; Carhart-Harris y Goodwin, 2017).

Algunos de los hechos más importantes que dieron paso a la investigación con psicodélicos en el tratamiento antidepresivo se remontan al siglo pasado, entre 1940 y 1960 (Carhart-Harris y Goodwin, 2017; Nutt, 2019; Reiff et al., 2020; Rucker et al., 2018):

- En **1938** Albert Hofmann sintetizó el LSD y en **1943** se contaminó accidentalmente con una pequeña cantidad y, al notar algunos efectos psíquicos inusuales, ingirió voluntariamente una mayor dosis provocando así los potentes efectos de esta sustancia. Además, el laboratorio de la farmacéutica Sandoz realizó una investigación adicional del LSD, mostrando que no provocaba toxicidad en el organismo a pesar de sus potentes efectos sobre el SNC.
- En **1947** se comercializó el LSD con el nombre comercial de “Delysid” para que estuviera al alcance de aquellos interesados en investigar sus propiedades. Ese mismo año Werner Stoll publicó el primer artículo sobre los efectos psicológicos del LSD en humanos.
- En **1950** Busch y Johnson publicaron uno de los primeros estudios con LSD en 21 pacientes con esquizofrenia y manía. Los resultados de este estudio y otros posteriores sobre el mismo tipo de pacientes determinaron que el LSD exaltaba o potenciaba los síntomas psiquiátricos de estos pacientes.
- En **1958** Hofmann aisló y sintetizó la psilocibina en algunos hongos y este fue comercializado por Sandoz bajo el nombre de “Indocybin”.

En 1954 Ronalds Sandison publicó un artículo en el que 36 pacientes con trastornos del estado de ánimo fueron tratados con dosis variables de LSD semanalmente en combinación con la psicoterapia. La dosis inicial de LSD fue de 25 µg y luego se aumentó hasta observar una reacción clara en los sujetos. Se informó que 27 de los 30 sujetos originales con trastornos neuróticos y depresivos se habían beneficiado de la intervención, aunque esta fue una observación subjetiva del médico tratante, ya que no había ningún grupo de control y no se reflejaron los resultados negativos. A su vez, Sandison amplió su estudio con una muestra de 93 pacientes con neurosis severa durante 6 meses y donde obtuvo los siguientes resultados: el 22,6% remitieron, el 21,5% tuvieron

una notable mejoría, otro 21,5% mejoraron moderadamente y el 34,4% restante no mostró ninguna mejoría (Rucker et al., 2018).

Unos años más tarde, en 1960 el psicólogo Timothy Leary comenzó a experimentar con la psilocibina y el LSD para determinar si era un fármaco adyuvante eficaz en la psicoterapia en la Universidad de Harvard. Por esta razón fue despedido de la institución tres años más tarde. Mientras tanto, en California ese mismo año, Chandler y Hartman publicaron un trabajo con una muestra de 110 pacientes con diagnósticos de trastornos del estado de ánimo y de la personalidad, sin grupo de control, que recibieron un total de 690 sesiones de psicoterapia en combinación con LSD (aumento gradual de dosis desde 50 µg hasta 150 µg). De esta muestra de pacientes solo 50 mostraron una mejoría notable, 38 una mejoría leve y 22 no mostraron ningún cambio o incluso empeoraron (Rucker et al., 2018).

No obstante, los estudios más importantes que reflejaron la utilidad terapéutica de los psicodélicos en la primera ola de investigación, antes de la prohibición, se llevaron a cabo en el Spring Grove State Hospital y en el Maryland Psychiatric Research Center en Estados Unidos durante la década de 1960 y principios de la de 1970. La muestra total del estudio fue de 243 pacientes con varios trastornos psiquiátricos no psicóticos, incluidos los trastornos depresivos. Savage y sus colaboradores administraron 200-300 µg de LSD junto con 200-400 mg de mescalina para potenciar su efecto sin el contexto de una psicoterapia formal (Savage et al., 1967). El seguimiento de estos pacientes se realizó al día siguiente, a la semana siguiente, a las 2 semanas, a las 4 semanas, a las 8 semanas, a las 12 semanas y finalmente a los 6 meses. Se envió un cuestionario, de forma retrospectiva, a los primeros 113 pacientes de la muestra obteniendo los siguientes resultados de las 93 respuestas recibidas (revisado en Rucker et al., 2018):

- El 83% informó de un “beneficio duradero”.
- La tasa de mejora declarada fue del 76% de 1 a 3 meses después de la toma de LSD, y del 85% en los 3-6 meses posteriores, permaneciendo constante después de 1 año.
- Las calificaciones de los clínicos sobre la mejoría fueron analizadas en retrospectiva por cuatro evaluadores con las calificaciones de mejora de "peor", "nada", "algo", "sustancial" y "marcado". De los 243 pacientes, se consideró que el 81,1% habían mejorado, de los cuales el 35,8% mostró una mejora "leve", el 26,3% una mejora "sustancial" y el 18,9% una mejora "marcada". El 16,9% restante no mostró ninguna mejora y un 2,1% fue "peor".

Por lo tanto, a finales de la década de 1970 ya había un gran número de artículos que describían el uso de los psicodélicos (mescalina, psilocibina y LSD) en pacientes con problemas de salud mental que no fueran psicóticos. De hecho, un metaanálisis de 19 estudios sobre los psicodélicos en el tratamiento del estado de ánimo publicados entre 1949 y 1973, determinó que el 79% de los pacientes mostraron una mejoría clínica después del tratamiento (Carhart-Harris y Goodwin, 2017; Dos Santos et al., 2016).

En la segunda ola de investigación de los psicodélicos, que empezó en la década de los 1990, se realizaron y se siguen realizando a día de hoy numerosos estudios con las características necesarias para dar un enfoque más crítico a los resultados. Por un lado, se realizaron estudios naturalistas en los cuales se pasaban encuestas a aquellos voluntarios que utilizaban psicodélicos en países donde su uso es legal o no está regulado. Sin embargo, en estos estudios no se tenía una dosis estandarizada o no se sabía la pureza del compuesto, tampoco había grupos control y aparecían sesgos de autoselección. Uno de estos estudios hizo un seguimiento durante 6 meses después de que los sujetos consumieran ayahuasca por primera vez en un entorno religioso en Brasil. Los efectos que manifestaron fue la disminución en la intensidad de los síntomas psiquiátricos menores y el dolor corporal, así como un mayor bienestar, confianza, optimismo e independencia (Aday et al., 2020; Carhart-Harris y Goodwin, 2017).

Desde entonces, la investigación psicodélica que ha crecido más rápidamente es la del tratamiento de la depresión y la ansiedad. En 2006, un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego, comparó los efectos psicológicos agudos y a largo plazo de dosis altas únicas de psilocibina (30 mg) y metilfenidato (40 mg) en voluntarios sanos. En dicho estudio se observó una mayor mejoría del bienestar psicológico al cabo de 2 meses en aquellos que tomaron la psilocibina. Más tarde se realizaron otros tres ensayos clínicos de las mismas características para evaluar el impacto de una única dosis de psilocibina sobre los síntomas depresivos en pacientes con cáncer terminal y un ensayo abierto de psilocibina para la depresión resistente al tratamiento. En estos cuatro estudios se encontraron efectos rápidos, significativos y duraderos contra la ansiedad y la depresión (Carhart-Harris y Goodwin, 2017).

En la tabla 3 se reflejan algunos de los estudios realizados con los psicodélicos en el tratamiento de la depresión en la segunda ola de la investigación, pero existen muchos más (Aday et al., 2020; Carhart-Harris y Goodwin, 2017; Dos Santos et al., 2016; Reiff et al., 2020):

Tabla 3. Recopilación de los ensayos clínicos más relevantes de los últimos años sobre el efecto de los psicodélicos en la depresión:

Estudio	Población / indicación y tamaño de la muestra	Droga y diseño	Resultados de la eficacia principal
Grob et al. (2011)	Ansiedad y depresión en el cáncer terminal (cáncer de mama, colon, ovario, peritoneal, glándulas salivales y	Psilocibina: doble ciego, brazo único, dosis variables hasta 4 dosis. Niacina como placebo activo.	Todos los pacientes mostraron mejoras dentro de las 24 horas del tratamiento, pero ningún

	mieloma múltiple), n= 12		efecto de la dosis.
Osorio et al (2015); Sanches et al. (2016)	MDD n= 6 y extensión del estudio n= 17	Ayahuasca: ensayo abierto. Dosis única.	Disminuciones significativas de los síntomas depresivos hasta 21 días.
Carhart-Harris et al. (2016)	MDD resistente al tratamiento, n= 12 y extensión del estudio n= 20	Psilocibina: ensayo abierto. Dos dosis en asociación con psicoterapia.	Disminuciones significativas de los síntomas depresivos hasta 6 meses.
Ross et al. (2016)	Ansiedad y depresión relacionadas con cáncer terminal (cáncer de mama o ginecológico, gastrointestinal, hematológico y otros), n= 29	Psilocibina: ensayo controlado aleatorio de doble ciego, cruzado, niacina como placebo activo. Dosis única de psilocibina junto con psicoterapia.	Disminuciones significativas de la ansiedad y la depresión frente a la niacina a las 7 semanas (antes del cruce) y sostenidas durante 6 meses y medio.
Griffiths et al. (2016)	Ansiedad y depresión relacionadas con cáncer terminal (cáncer de mama, otorrinolaringológico, gastrointestinal, genitourinario, neoplasias hematológicas y otros), n= 51	Psilocibina: ensayo controlado aleatorio de doble ciego, cruzado, dosis muy baja de psilocibina como control (1 o 3 mg/70 kg). Dosis única de psilocibina.	Disminuciones significativas de la ansiedad y la depresión frente al control a las 5 semanas (antes del cruce). Efectos sostenidos durante 6 meses.

También existen estudios con psicodélicos que se han basado en la neuroimagen. En la primera década del año 2000 se realizó un estudio con psilocibina en el que se usó la resonancia magnética funcional, en el cual se descubrió el efecto principal de la psilocibina. Se reportó una disminución del flujo sanguíneo cerebral y la actividad dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) en la red neuronal por defecto, incluyendo la CCA. Además, los pacientes del estudio informaron de un mejor estado de ánimo y bienestar después de la administración de la psilocibina (Nutt et al., 2020).

Por otro lado, tanto en estudios preliminares con animales como en humanos se ha sugerido que la ayahuasca, la psilocibina y el LSD pueden tener propiedades antidepresivas. Además, también han dado lugar a informes preliminares sobre la seguridad y tolerabilidad de los psicodélicos (Carhart-Harris y Goodwin, 2017).

Es cierto que el estudio con modelos animales no ha sido muy florido por la dificultad de encontrar buenos modelos animales de depresión humana. Sin embargo, recientemente se llevó a cabo un estudio en roedores por Meghan Hibicke y colegas. En este estudio se realizaron una serie de experimentos en los que se administraba por vía intraperitoneal psilocibina (1 mg/kg), LSD (0,15 mg/kg), ketamina (5, 20 o 100 mg/kg) o solución salina y se evaluaban los comportamientos de tipo depresivo en intervalos de entre 1 a 5 semanas después de la administración. Tanto la psilocibina como el LSD redujeron significativamente la conducta de tipo depresiva (test de la natación forzada) 5 semanas después de la administración, siendo el efecto de la psilocibina mayor que el del LSD. La psilocibina también presentó un efecto ansiolítico en el laberinto en cruz). Además, los efectos terapéuticos de una sola administración de psilocibina se mantuvieron a lo largo del tiempo, indicando que dichos efectos son a largo plazo (Hibicke et al., 2020).

Otro estudio en roedores evaluó el efecto de la administración de DMT (10 mg/kg; i.p.). Esta dosis fue establecida extrapolando datos de estudios en humanos realizados por Strassman y colaboradores (Strassman et al., 1994). Las ratas tratadas con DMT manifestaron un síndrome serotoninérgico agudo, que desapareció al cabo de 30 minutos. Los experimentos realizados 1 h después de la última administración (24, 6 y 1 h previas a las pruebas conductuales), mostraron propiedades antidepresivas del DMT en el test de la natación forzada, y un efecto ansiogénico en el laberinto elevado en cruz (Cameron et al., 2018). Otros estudios apoyan el efecto antidepresivo del DMT, junto con los alcaloides β -carbólicos de la ayahuasca, que también estarían implicados (Farzin y Mansouri, 2006; Fortunato et al., 2009).

Por lo tanto, existe un gran pool de estudios clínicos y algunos estudios preclínicos que dan lugar a la historia de la investigación psicodélica. Estos estudios han dado paso a la posibilidad de un tratamiento revolucionario y eficaz en el MDD y otros trastornos psiquiátricos con un buen perfil de seguridad. Sin embargo, todos los estudios recogidos hasta ahora pecan de tener una muestra muy pequeña y poco variada, algunos sin grupos control o tener un seguimiento muy reducido. Por esto hay que ser muy crítico a la hora de valorar los resultados, que en general han sido positivos, pero tampoco hay que despreciarlos porque han contribuido a la hipótesis actual de si los psicodélicos son unos fármacos seguros y eficaces en el ámbito clínico. De hecho, actualmente se siguen realizando ensayos clínicos que se pueden consultar vía online (ClinicalTrials.gov, 2021):

Tabla 4: Ensayos clínicos actuales de los psicodélicos para su potencial uso en el tratamiento para la depresión:

Estado del estudio	Título del estudio	Fármacos/Drogas	Ubicaciones
Reclutamiento	SPL026 (DMT fumarato) en sujetos sanos y pacientes con MDD	SLP026 y placebo	Hammersmith Medicines Research, Londres, Reino Unido
Reclutamiento	Un estudio de la psilocibina para el MDD	Psilocibina y niacina (placebo)	Universidad de California, San Francisco, EEUU Universidad de Yale New Haven, Connecticut, EEUU Segal Trials Lauderhill, Florida, EEUU
Reclutamiento	Tratamiento con psilocibina del trastorno depresivo mayor con trastorno concurrente por consumo de alcohol	Psilocibina y placebo	John Hopkins Center for Psychedelic and Consciousness Research, Baltimore, EEUU
Reclutamiento	La seguridad y eficacia de la psilocibina en pacientes con cáncer y MDD	Psilocibina	Maryland Oncology Hematology PA Rockville, Maryland, EEUU
Reclutamiento	Terapia con LSD para personas que sufren MDD	LSD	Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Suiza
Terminado	Efectos antidepresivos de la ayahuasca: un ensayo aleatorizado controlado con	Ayahuasca y placebo	Draulio B de Araujo Natal, Rio Grande do Norte, Brasil

	placebo en la depresión resistente al tratamiento		
Activo, no reclutando	Psilocibina versus escitalopram para el MDD: mecanismos comparativos	Psilocibina y placebo; psilocibina y escitalopram	Imperial College Hammersmith campus, Londres, Reino Unido

7.4. Efectos adversos:

Los psicodélicos clásicos como la psilocibina, el LSD o la DMT de la ayahuasca no han presentado unos efectos secundarios prolongados en el tiempo o que sean irreversibles cuando se administran bajo la supervisión médica. Sin embargo, estos psicodélicos también se conocen como alucinógenos, ya que mediante su uso recreativo han demostrado tener la capacidad de provocar **alucinaciones o ilusiones**, ya sean visuales, auditivas o táctiles. Además, las dosis altas de psicodélicos pueden provocar **síntomas de tipo psicótico** y **problemas cardiovasculares**, ya que por su mecanismo de acción se asocian a la contracción del músculo liso vascular, la agregación plaquetaria, la formación de trombos y espasmos de las arterias coronarias (Aday et al., 2020; De Gregorio et al., 2016; Nichols, 2016).

Otros efectos adversos de los psicodélicos a corto plazo son (NIDA, 2019):

- Aumento de la frecuencia cardíaca o taquicardia.
- Aumento de la tensión arterial, frecuencia respiratoria o la temperatura corporal.
- Náuseas o pérdida de apetito.
- Intensificación de las emociones y experiencias sensoriales.
- Alteraciones en la percepción del tiempo.
- Alteración del sueño.
- Sinestesia
- Midriasis.
- Temblores y diaforesis.
- Movimientos descoordinados.
- Paranoia o comportamientos extraños.

Por otro lado, también existen dos efectos adversos a largo plazo que son más graves, pero que son poco frecuentes (Aday et al., 2020; Nichols, 2016; NIDA, 2019):

- **Psicosis persistente:** aquí prevalecen las alteraciones visuales, el pensamiento desorganizado, la paranoia y los cambios en el estado de ánimo. Ya en 1984 Rick Strassman encontró una serie de informes de sujetos que consumieron psicodélicos y manifestaron reacciones psicóticas prolongadas, llegando incluso al suicidio.

- **Trastorno de la percepción persistente por alucinógenos (hallucinogen persisting perception disorder, HPDD):** son recurrencias de ciertas experiencias causadas por las drogas o “flashbacks”, como alucinaciones u otros trastornos visuales. Frecuentemente ocurren espontáneamente sin previo aviso y pueden ocurrir hasta más de un año después del consumo. Puede confundirse con alguna patología orgánica y se ha asociado frecuentemente con el consumo de LSD, aunque también puede aparecer tras el consumo de psilocibina.

La **psilocibina** ha llegado a causar con cierta frecuencia dolores de cabeza transitorios cuya incidencia, duración y gravedad parecen ser dosis-dependiente. También se ha reportado el caso de un varón joven que desarrolló rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda tras la ingestión de ésta. Posteriormente este mismo sujeto desarrolló una encefalopatía con ceguera cortical, de la cual se recuperó por completo con tratamiento de soporte después de unos meses (Aday et al., 2020; Patra, 2016).

El **LSD** también ha presentado casos de rabdomiólisis tras su ingestión y también genera alteraciones visuales, ceguera cortical, dolor de cabeza y náuseas. Además, existe un caso de una mujer joven que sufrió una isquemia severa de las extremidades inferiores tras la ingestión de LSD. Otra serie de efectos que provoca el LSD relacionados con síntomas de tipo psicótico son (De Gregorio et al., 2016; Nichols, 2016):

- Alteraciones metamórficas y percepción distorsionada de la imagen corporal.
- Alteraciones visuales (visión caleidoscópica).
- Pseudoalucinaciones.
- Despersonalización y desrealización.
- Euforia, cambios de humor y ansiedad.
- Disminución de la capacidad de atención y alteración del pensamiento.

La **ayahuasca** ha llegado a provocar la pérdida de consciencia de manera transitoria que dura solo unos minutos y también se han reportado alteraciones en la percepción y visuales (visión caleidoscópica), temblores, confusión, paranoia, estados de pánico y euforia, ansiedad, náuseas y vómitos. Esta bebida también ha provocado episodios psicóticos, alteraciones en hormonas del sistema endocrino (incremento de la hormona del crecimiento, prolactina y cortisol) con una duración limitada, hipertensión arterial y taquicardia (Hamill et al., 2019).

8. EL FUTURO DE ESTOS FÁRMACOS:

El estudio de los psicodélicos ha tenido una larga trayectoria a lo largo de los años desde el siglo pasado que ha reflejado tener unos efectos terapéuticos positivos en algunos trastornos psiquiátricos, incluido el trastorno depresivo mayor. Gracias a estas observaciones en el pasado, actualmente ha resurgido el interés por estos fármacos y se ha vuelto a retomar la investigación psicodélica, que está creciendo lentamente (Figura 9). A su vez, también han

contribuido y siguen contribuyendo en el conocimiento de los mecanismos subyacentes o responsables de estas patologías, además de una potencial terapia. De hecho, la estructura y farmacología de los psicodélicos han inspirado a toda una generación de neuroquímicos para comprender los neurotransmisores y sus receptores (Carhart-Harris y Goodwin, 2017; Nichols, 2016; Rucker et al., 2018).

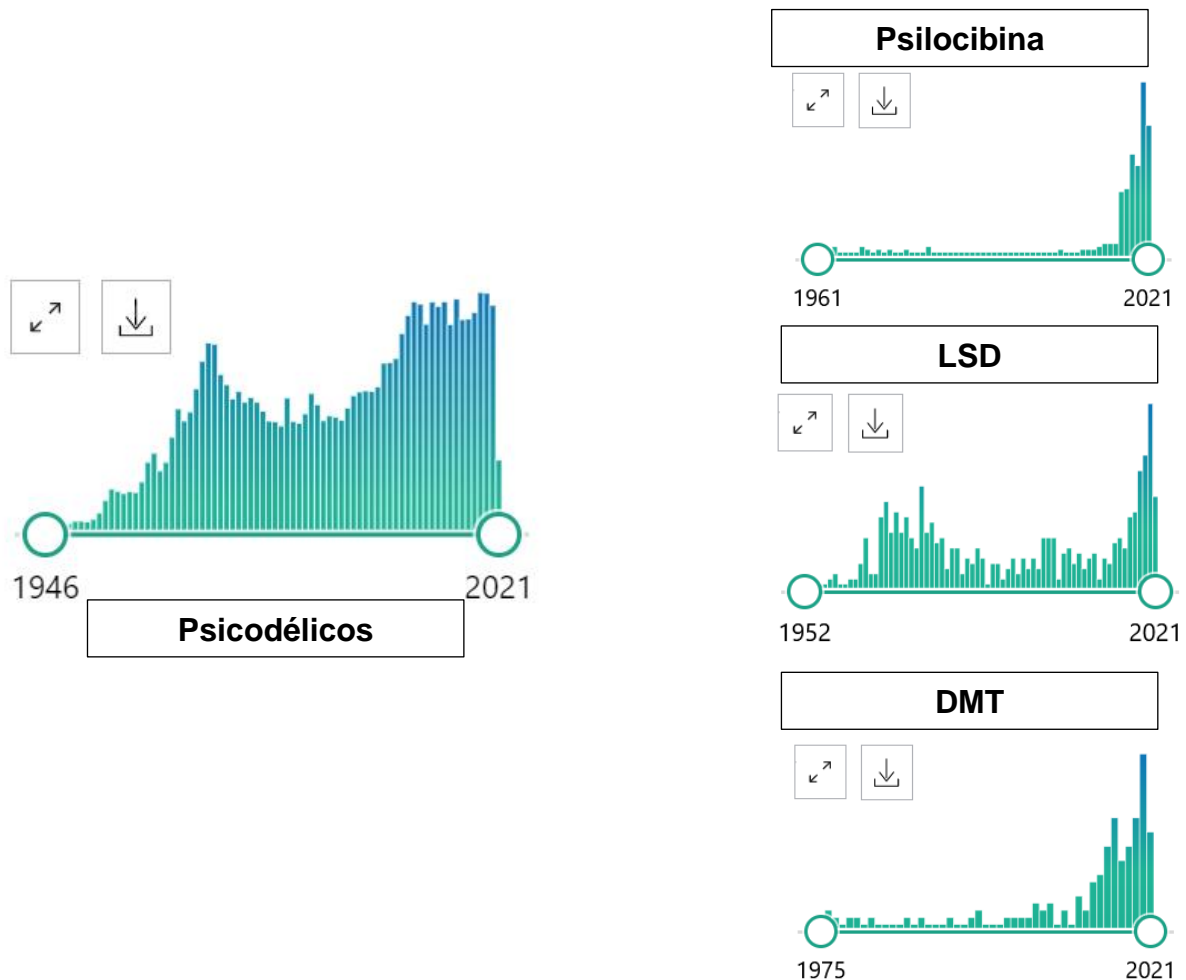


Figura 9. Número de publicaciones de PubMed sobre los psicodélicos clásicos entre 1950-2016 (tomado de PubMed.gov).

No obstante, los futuros investigadores deben solventar las limitaciones de los estudios actuales (falta de grupos control, mayor muestra experimental y más diversa, eliminación de sesgos, mayor tiempo de seguimiento, métodos más sólidos, dosis estandarizadas) para que la comunidad científica valore con crítica los resultados. Es decir, los tratamientos con psicodélicos clásicos deben enfrentarse a los ensayos controlados aleatorizados, lo que puede suponer un reto, pero también se enfrentan a una financiación escasa debido a la reputación que han adquirido tras su prohibición (Aday et al., 2020; Rucker et al., 2018).

Es posible que, con el interés creciente actual en la investigación psicodélica y el seguimiento rápido de los compuestos psicodélicos por parte de la FDA, en

un futuro se celebren simposios o conferencias internacionales sobre la metodología de los ensayos clínicos en la investigación psicodélica por parte de los Institutos Nacionales de Salud, la FDA y otros organismos de financiación como la Asociación multidisciplinaria de estudios psicodélicos (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, MAPS), el Instituto de Usona y el Instituto de Investigación Heffter (Reiff et al., 2020).

Por otro lado, existen muy pocos estudios de investigación en psicodélicos con neuroimagen estructural y funcional para determinar los cambios a largo plazo, lo que se convierte en un área abierta de investigación que puede ofrecer más información sobre los efectos terapéuticos de estos fármacos y sobre sus reacciones adversas. Los psicodélicos deberán demostrar una gran eficacia, un buen perfil de seguridad y una rentabilidad para convertirse en tratamientos establecidos y aceptados por la comunidad científico-sanitaria. También es importante conocer la rentabilidad de estos fármacos, ya que puede que su administración en el ámbito clínico, si llega a suceder, puede ser más costosa que otras intervenciones (Aday et al., 2020; Rucker et al., 2018).

Además, es necesario que haya más estudios que se centren en el potencial de abuso de los psicodélicos para evaluar el riesgo que pueden representar estos fármacos en el uso clínico rutinario y cumplir con los requisitos de la Food and Drug Administration (FDA) para cambiar su clasificación actual (Reiff et al., 2020).

Por lo tanto, la importancia de la evidencia recogida hasta ahora sobre la eficacia de los psicodélicos sugiere que pueden favorecer cambios en el funcionamiento psicológico que son generalmente positivos y duraderos. Esto ha dado paso a nuevas investigaciones, principalmente con la psilocibina, que abren una puerta hacia un cambio revolucionario en el tratamiento de ciertas enfermedades mentales en el futuro. Es decir, existe la posibilidad de que fármacos como la psilocibina puedan satisfacer una importante necesidad insatisfecha en el tratamiento de algunos trastornos psiquiátricos, empezando por la depresión resistente al tratamiento (Aday et al., 2020; Carhart-Harris y Goodwin, 2017).

9. CONCLUSIONES:

El trastorno depresivo mayor (MDD) es un trastorno psiquiátrico del estado de ánimo que afecta a un gran número de personas en el mundo y que se asocia con múltiples comorbilidades que aumentan la carga mundial. Este trastorno es un problema de salud serio que consume un número importante de recursos socio-sanitarios, pero que también afecta a la calidad de vida de la persona que lo sufre, ya que es capaz de alterar todos los aspectos importantes de la vida (familia, trabajo, estudios, amigos, etc). Además, está fuertemente asociado con el suicidio, lo que indica que debería ser una prioridad encontrar un tratamiento y una prevención eficaz.

La investigación de la neurobiología de la depresión, a la cual todavía le queda un largo camino por recorrer, ha supuesto una gran ayuda o un avance en el desarrollo de fármacos que actúen sobre las principales dianas biológicas

responsables. Sin embargo, parece que aun así no son lo suficientemente eficaces y, además, generan una serie de efectos adversos que muchas veces provocan la falta de adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Por lo tanto, el tratamiento de esta enfermedad mental está suponiendo un reto, ya que las opciones terapéuticas actuales parecen no tener la eficacia necesaria para remitir su curso o al menos frenar el número de casos. Por todo esto, actualmente existe una necesidad imperante de encontrar una cura definitiva a este problema.

Una de las opciones que se han puesto sobre la mesa para el tratamiento de la depresión son los psicodélicos (psilocibina, LSD, ayahuasca, etc), los cuales tienen una larga historia de investigación que ha generado un gran interés en la comunidad científico-sanitaria. Sin embargo, estas sustancias son más conocidas por su uso recreativo y sus efectos alucinógenos y/o místicos, lo que ha llevado a su prohibición a mediados del siglo pasado. No obstante, han demostrado tener unos efectos psicológicamente positivos y duraderos en personas con trastornos psiquiátricos, incluido el MDD, y en combinación con la psicoterapia.

El problema que supone utilizar los psicodélicos como tratamiento antidepresivo es que los resultados demostrados hasta ahora vienen de ensayos clínicos y estudios experimentales con grandes limitaciones, es decir, no cumplen con todos los criterios de los ensayos clínicos modernos que hacen que sus resultados sean significativos o fiables (grupos control, duración del seguimiento, tamaño y representatividad de la muestra, dosis estándar, etc). Aun así, no se puede despreciar la acción terapéutica que han demostrado sobre la depresión (sobre todo la resistente al tratamiento), el TOC, el abuso de sustancias (alcohol, nicotina) y otras enfermedades psiquiátricas. Por todo esto, ha resurgido el interés por la investigación en compuestos con acción psicodélica, la cual se está adaptando a los estándares de investigación actuales y que puede que abran una nueva puerta hacia el futuro de la psiquiatría.

Por lo tanto, los psicodélicos han demostrado tener un gran potencial como nuevo tratamiento antidepresivo, sobre todo de la depresión resistente al tratamiento, pero es importante destacar que todavía queda un largo camino por recorrer hasta conocer todas las funciones de los psicodélicos en el ser humano, incluidos sus efectos secundarios. Es necesario que todos los resultados que aporten las investigaciones actuales y futuras reflejen la realidad de su papel en el uso clínico rutinario para que los organismos sanitarios oficiales determinen si estos fármacos son beneficiosos, rentables y no perjudiciales.

10. BIBLIOGRAFÍA:

- Aday, J. S., Mitzkovitz, C. M., Bloesch, E. K., Davoli, C. C., & Davis, A. K. (2020). Long-term effects of psychedelic drugs: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 113, 179–189. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.017>.
- American Psychiatric Association - APA. (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (5a. ed., pp.104-106). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Armijo, J., Mediavilla, A., & Flórez Beledo, J. (2013). Farmacología humana (6th ed., pp. 533-544). Elsevier España, S.L.
- Blier, P., & de Montigny, C. (1994). Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends in pharmacological sciences*, 15(7), 220–226. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(94\)90315-8](https://doi.org/10.1016/0165-6147(94)90315-8).
- Cameron, L. P., & Olson, D. E. (2018). Dark Classics in Chemical Neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). *ACS chemical neuroscience*, 9(10), 2344–2357. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00101>.
- Cameron, L. P., Benson, C. J., Dunlap, L. E., & Olson, D. E. (2018). Effects of N, N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression. *ACS chemical neuroscience*, 9(7), 1582–1590. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00134>.
- Carhart-Harris, R. L., & Goodwin, G. M. (2017). The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2105–2113. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.84>.
- Carhart-Harris, R. L., & Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 31(9), 1091–1120. <https://doi.org/10.1177/0269881117725915>.
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The lancet. Psychiatry*, 3(7), 619–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7).
- Castro, M., Diaz, A., del Olmo, E., & Pazos, A. (2003). Chronic fluoxetine induces opposite changes in G protein coupling at pre and postsynaptic 5-HT1A receptors in rat brain. *Neuropharmacology*, 44(1), 93–101. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00340-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00340-4).
- Cerqueira, J. J., Pêgo, J. M., Taipa, R., Bessa, J. M., Almeida, O. F., & Sousa, N. (2005). Morphological correlates of corticosteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(34), 7792–7800. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1598-05.2005>.

- ClinicalTrials.gov. (2021). Search of: psychedelics | MDD - List Results - ClinicalTrials.gov. Consultado el 18 de Mayo de 2021, en <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=MDD&term=psychedelics&cntry=&state=&city=&dist=>.
- De Gregorio, D., Comai, S., Posa, L., & Gobbi, G. (2016). d-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. *International journal of molecular sciences*, 17(11), 1953. <https://doi.org/10.3390/ijms17111953>.
- De Gregorio, D., Enns, J. P., Nuñez, N. A., Posa, L., & Gobbi, G. (2018). d-Lysergic acid diethylamide, psilocybin, and other classic hallucinogens: Mechanism of action and potential therapeutic applications in mood disorders. *Progress in brain research*, 242, 69–96. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.07.008>.
- Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian journal of psychiatry*, 27, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>.
- Dos Santos, R. G., Osório, F. L., Crippa, J. A., Riba, J., Zuardi, A. W., & Hallak, J. E. (2016). Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 6(3), 193–213. <https://doi.org/10.1177/2045125316638008>.
- Drevets W. C. (1999). Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 614–637. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09292.x>.
- Duman, R. S., Heninger, G. R., & Nestler, E. J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Archives of general psychiatry*, 54(7), 597–606. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830190015002>.
- Duvarci, S., & Paré, D. (2007). Glucocorticoids enhance the excitability of principal basolateral amygdala neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(16), 4482–4491. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0680-07.2007>.
- Estrella-Parra, E. A., Almanza-Pérez, J. C., & Alarcón-Aguilar, F. J. (2019). Ayahuasca: Uses, Phytochemical and Biological Activities. *Natural products and bioprospecting*, 9(4), 251–265. <https://doi.org/10.1007/s13659-019-0210-5>.
- Farzin, D., & Mansouri, N. (2006). Antidepressant-like effect of harmaline and other beta-carbolines in the mouse forced swim test. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 16(5), 324–328. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.08.005>.
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS medicine*, 10(11), e1001547. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>.

- Ferrari, F., & Villa, R. F. (2017). The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Molecular neurobiology*, 54(7), 4847–4865. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0032-y>.
- Fortunato, J. J., Réus, G. Z., Kirsch, T. R., Stringari, R. B., Stertz, L., Kapczinski, F., Pinto, J. P., Hallak, J. E., Zuardi, A. W., Crippa, J. A., & Quevedo, J. (2009). Acute harmine administration induces antidepressive-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 33(8), 1425–1430. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.07.021>.
- García-Porrero Pérez, J. A., & Hurlé González, J. M. (2015). *Neuroanatomía Humana* (1a. ed., pp.161-186). Madrid: Médica Panamericana.
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>.
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of general psychiatry*, 68(1), 71–78. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>.
- Hamill, J., Hallak, J., Dursun, S. M., & Baker, G. (2019). Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. *Current neuropharmacology*, 17(2), 108–128. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180125095902>.
- Hibicke, M., Landry, A. N., Kramer, H. M., Talman, Z. K., & Nichols, C. D. (2020). Psychedelics, but Not Ketamine, Produce Persistent Antidepressant-like Effects in a Rodent Experimental System for the Study of Depression. *ACS chemical neuroscience*, 11(6), 864–871. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.9b00493>.
- Iqbal, S. Z., & Mathew, S. J. (2020). Ketamine for depression clinical issues. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 89, 131–162. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2020.02.005>.
- Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2017). Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 14(3), 734–740. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0542-y>.
- Kuypers K. (2020). The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 10, 2045125320950567. <https://doi.org/10.1177/2045125320950567>.
- López-Giménez, J. F., & González-Maeso, J. (2018). Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways. *Current topics in behavioral neurosciences*, 36, 45–73. https://doi.org/10.1007/7854_2017_478.

- Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S. G., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International journal of clinical practice*, 61(12), 2030–2040. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x>.
- Mayberg H. S. (2003). Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging clinics of North America*, 13(4), 805–815. [https://doi.org/10.1016/s1052-5149\(03\)00104-7](https://doi.org/10.1016/s1052-5149(03)00104-7).
- Medlineplus.gov. (2021a). Depresión mayor: MedlinePlus enciclopedia médica. Consultado el 12 de Mayo de 2021, en <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000945.htm#:~:text=La%20mayor%C3%ADa%20de%20las%20personas,un%20largo%20per%C3%ADodo%20de%20tiempo>.
- Medlineplus.gov. (2021b). Uso de sustancias - LSD: MedlinePlus enciclopedia médica. Consultado el 12 de Mayo de 2021, en <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000795.htm>.
- Meyer, J. H., Ginovart, N., Boovariwala, A., Sagrati, S., Hussey, D., Garcia, A., Young, T., Praschak-Rieder, N., Wilson, A. A., & Houle, S. (2006). Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Archives of general psychiatry*, 63(11), 1209–1216. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1209>.
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*, 65(9), 732–741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>.
- Miller, H. L., Delgado, P. L., Salomon, R. M., Berman, R., Krystal, J. H., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1996). Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Archives of general psychiatry*, 53(2), 117–128. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830020031005>.
- Mithoefer, M. C., Grob, C. S., & Brewerton, T. D. (2016). Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. *The lancet. Psychiatry*, 3(5), 481–488. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00576-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00576-3).
- Nichols D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological reviews*, 68(2), 264–355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>.
- NIDA (2019). Los alucinógenos – DrugFacts. Consultado el 18 de Mayo de 2021 en <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/los-alucinogenos>.
- Nutt D. (2019). Psychedelic drugs-a new era in psychiatry? *Dialogues in clinical neuroscience*, 21(2), 139–147. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt>.
- Nutt, D., Erritzoe, D., & Carhart-Harris, R. (2020). Psychedelic Psychiatry's Brave New World. *Cell*, 181(1), 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.020>.

- Osório, F., Sanches, R. F., Macedo, L. R., Santos, R. G., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., Araujo, D. B., Riba, J., Crippa, J. A., & Hallak, J. E. (2015). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Revista brasileira de psiquiatria* (Sao Paulo, Brazil: 1999), 37(1), 13–20. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1496>.
- Osório, Flávia de L., Sanches, Rafael F., Macedo, Ligia R., dos Santos, Rafael G., Maia-de-Oliveira, João P., Wichert-Ana, Lauro, de Araujo, Draulio B., Riba, Jordi, Crippa, José A., & Hallak, Jaime E. (2015). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 37(1), 13-20. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1496>.
- Pandarakalam J. P. (2018). Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatria Danubina*, 30(3), 273–284. <https://doi.org/10.24869/psyd.2018.273>.
- Patra S. (2016). Return of the psychedelics: Psilocybin for treatment resistant depression. *Asian journal of psychiatry*, 24, 51–52. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.08.010>.
- Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Romero-López-Alberca, C., González-Saiz, F., Mico, J. A., & Berrocoso, E. (2019). Monoaminergic system and depression. *Cell and tissue research*, 377(1), 107–113. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2978-8>.
- Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., McDonald, W. M., & the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *The American journal of psychiatry*, 177(5), 391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>.
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 30(12), 1165–1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>.
- Rucker, J., Iliff, J., & Nutt, D. J. (2018). Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*, 142, 200–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.040>.
- Ruhé, H. G., Mason, N. S., & Schene, A. H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular psychiatry*, 12(4), 331–359. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001949>.
- Sanches, R. F., de Lima Osório, F., Dos Santos, R. G., Macedo, L. R., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., de Araujo, D. B., Riba, J., Crippa, J. A., & Hallak, J. E. (2016). Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study.

- Journal of clinical psychopharmacology, 36(1), 77–81.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000436>.
- Savage, C., Hughes, MA. & Mogar, R. (1967). The effectiveness of psychedelic (LSD) therapy: a preliminary report, 2(1), 59-66. Recuperado 8 de junio de 2021, de <https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/8142>.
 - Schmid, Y., & Liechti, M. E. (2018). Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. Psychopharmacology, 235(2), 535–545. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4733-3>.
 - Smith K. (2014). Mental health: a world of depression. Nature, 515(7526), 181. <https://doi.org/10.1038/515180a>.
 - Staff, F. (2021). ¿Será la psilocibina de los hongos psicodélicos el nuevo Prozac? • Actualidad • Forbes México. Forbes México. Consultado el 12 de Mayo de 2021, en <https://www.forbes.com.mx/noticias-psilocibina-hongos-depresion-prozac/>.
 - Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H., & Kellner, R. (1994). Dose-response study of N, N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. Archives of general psychiatry, 51(2), 98–108. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020022002>.
 - Svenningsson, P., Chergui, K., Rachleff, I., Flajolet, M., Zhang, X., El Yacoubi, M., Vaugeois, J. M., Nomikos, G. G., & Greengard, P. (2006). Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. Science (New York, N.Y.), 311(5757), 77–80. <https://doi.org/10.1126/science.1117571>.
 - Thase, M. E., Nierenberg, A. A., Vrijland, P., van Oers, H. J., Schutte, A. J., & Simmons, J. H. (2010). Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression. International clinical psychopharmacology, 25(4), 189–198. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328330adb2>.
 - Vallejo Ruiloba, J. (1987). Introducción a la psicopatología y la psiquiatría (7th ed., pp. 235-254). Salvat.
 - Villas Boas, G. R., Boerngen de Lacerda, R., Paes, M. M., Gubert, P., Almeida, W., Rescia, V. C., de Carvalho, P., de Carvalho, A., & Oesterreich, S. A. (2019). Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. European journal of pharmacology, 851, 99–121. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.024>.
 - Watt, D. F., & Panksepp, J. (2009). Depression: An Evolutionarily Conserved Mechanism to Terminate Separation Distress? A Review of Aminergic, Peptidergic, and Neural Network Perspectives. Neuropsychoanalysis, 11(1), 7-51. <https://doi.org/10.1080/15294145.2009.10773593>.
 - World Health Organization. (2021). Consultado el 3 de Enero 2021, en <https://www.who.int/topics/depression/es/>.

11. AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutora D^a Fuencisla Pilar Cuéllar la oportunidad de trabajar un tema poco convencional e interesante relacionado con el mundo de la salud mental, el cual me lleva fascinando desde hace años. También agradecerle por su tiempo y dedicación, no solo a la hora de guiarme en esta investigación, sino también a la hora de proporcionarme material y recursos útiles y necesarios para la realización de este trabajo. Sin duda, su ayuda ha sido clave para el resultado de este trabajo de fin de grado, pero también lo han sido su apoyo y comprensión en esta última etapa de la carrera universitaria.

Por otro lado, quiero agradecer a varios de mis compañeros de la carrera y amigos por su ayuda en los temas más técnicos y por animarme a seguir adelante con esta investigación, la cual me ha aportado una visión completamente diferente de algunos aspectos de la psiquiatría.

Por último, agradezco el apoyo de toda mi familia, la cual siempre ha estado ahí para ayudarme y darme fuerzas para continuar en este maravilloso camino que es la medicina. Sobre todo, el apoyo incondicional de mi madre, la cual me ha demostrado que, aunque flaqueemos, siempre se puede seguir adelante y conseguir lo que queramos si nos lo proponemos.